Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Peridurales Buprenorphin zur Schmerzbekämpfung in der frühen postoperativen Phase nach abdominalen und thorakoabdominalen Eingriffen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GABRIELE KELLER
aus Stuttgart-Degerloch

1984

UNIV.
LIBRARY
MICH.

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Peridurales Buprenorphin zur Schmerzbekämpfung in der frühen postoperativen Phase nach abdominalen und thorakoabdominalen Eingriffen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GABRIELE KELLER
aus Stuttgart-Degerloch

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. V. Hempel, danken für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Betreuung.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitarbeitern der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, insbesondere der Intensivstation und den Laboratorien, die mich bei den klinischen Untersuchungen unterstützt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG 1

MATERIAL UND METHODE 6

I. Patienten und Diagnosen 6
II. Anästhesie 6
III. Untersuchungsablauf 7
IV. Bestimmung der Blutparameter 8

ERGEBNISSE 10

I. Peridurale Buprenorphin-Analgesie 10
II. Arterielle Blutgasanalysen 12
III. Andere Streßparameter 14
IV. Klinische Beobachtungen von Nebenwirkungen..... 16

DISKUSSION 30

I. Analgesiedauer und -qualität 30
A. Der Weg zum Wirkungsort 30
B. Die Vorgänge am Rezeptor selbst 35
C. Die individuelle Schmerzempfindlichkeit 37

II. Gibt es anhand von arteriellen Blutgasanalysen Hinweise für eine atemdepressive Wirkung? 41

III. Wird der Postaggressionsstoffwechsel durch die peridurale Buprenorphingabe beeinflußt? 44

IV. Klinische Beobachtungen von Nebenwirkungen..... 46

ZUSAMMENFASSUNG 49
LITERATUR 51

EINLEITUNG

Eine Operation stört, in Abhängigkeit von ihrem Ausmaß, nachhaltig die Homöostase des menschlichen Organismus.

Die hormonelle Anpassung an die operationsbedingte Streßreaktion verläuft dreiphasisch: Sofort nach der Traumatisierung kommt es zur Noradrenalin- und Glucagonfreisetzung. Die vermehrte Sekretion von Adrenalin und Cortison aus den Nebennieren herrscht 30 bis 60 Minuten später vor. Schließlich, nach sechs bis acht Stunden, münden die Veränderungen in den Postaggressionsstoffwechsel, welcher mehrere Tage oder Wochen anhält und durch eine katabole Stoffwechsellage gekennzeichnet ist (5, 81).

Neurogene afferente Stimuli aus dem Operationsgebiet zum Hypothalamus sind die wichtigsten Auslösungsfaktoren (57, 82, 102). Die Angst vor dem unmittelbar bevorstehenden Eingriff und das Anästhesieverfahren spielen gleichfalls eine Rolle (1).

Als zusätzlicher Stressor beeinflußt der postoperativ einsetzende Schmerz die allgemeine Stoffwechselsituation. Der Patient nimmt eine schmerzbedingte Schonhaltung ein. Er hat eine frequentere Atmung mit kleineren Atemzugvolumina. Dies führt zur alveolären Hypoventilation bei erhöhter Totraumventilation sowie zur arteriellen Hypoxämie (50). Mangelhaftes Abhusten begünstigt die Sekretretention und die Entstehung einer Pneumonie.

Wie intensiv der einzelne Patient seine Schmerzen empfindet, ist von mehreren Faktoren abhängig:

1. Schnittführung und Art der Operation:

   Eingriffe am Magen gelten als besonders schmerzhaft, ebenso Thorakotomien, Oberbauchoperationen überhaupt und Nephrektomien (96, 79).

2. Narkoseverfahren:

   Verwendung von Narkotika mit analgetischer Potenz oder Verabreichung langwirksamer Analgetika im Rahmen der Prämedikation (96, 44).

3. Geschlecht und Alter

4. Kulturelle, ethnische und erziehungsbedingte Unterschiede in der Einstellung gegenüber Schmerz (96).

5. Äußere Umstände:
   Verhalten der Besucher, Ärzte und Schwestern gegenüber dem Patienten (44).

6. Persönliche Haltung des Patienten gegenüber der Operation (44).

Eine adäquate Schmerztherapie sollte also zu einer Senkung der postoperativen Morbidität beitragen, im Sinne einer Verhinderung bzw. Minderung der endokrin-metabolischen Veränderungen (59), einer stabilen respiratorischen Situation sowie einer Besserung des psychischen Befindens und damit letztlich einer früher eingeleiteten Mobilisation und Rekonvaleszenz.

Die konventionelle Therapie mit intramuskulär oder intravenös verabreichten, stark wirksamen Analgetika (Opiate und deren Derivate) vermag dieses Ziel nur unzulänglich zu erreichen.

Die epidurale, intermittierende oder kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika stellt eine Alternativmöglichkeit dar (38, 28, 23). Nachteilig sind hierbei:

- vor allem der mögliche Blutdruckabfall, bedingt durch die präganglionäre Blockade des Sympathikus (105, 24),
- kardiovaskuläre Folgen einer akzidentiellen intravenösen Injektion, insbesondere der Adrenalinkomponente (24),
- sowie der Verlust von Muskelkraft, Koordination, Druck- und Lageempfindung in den anästhetisierten Körperpartien (34), was krankengymnastische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe einschränkt.

Diese Nachteile weist die peridurale Opiatanalgesie nicht auf, vielmehr kann das Vorhandensein eines spezifischen Antagonisten (Naloxon) als weiterer Vorzug angesehen werden.

Die epidurale Opiatanwendung basiert auf Untersuchungen des letzten Jahrzehnts über die Funktion der spinalen Schmerzmodulation:

Bereits 1967 postulierte Martin, daß die vielschichtigen Beziehungen zwischen opiatähnlichen Analgetika, Antagonisten und gemischten Agonisten-Antagonisten am ehesten durch deren Wirkung über mehrere unterschiedliche Rezeptoren erklärt werden könnten (69). In Anlehnung an Goldsteins Arbeitsmethodik folgte 1973 ihre Identifikation durch drei voneinander unabhängige Laboratorien (Simon, Terenius, Pert & Snyder) (68).

Die zugehörigen endogenen Liganden (Methionin- und Leucinenkephalin, Beta-endorphin) wiesen zwei Jahre später Terenius (98) sowie Hughes, Kosterlitz und Mitarbeiter (48) nach.

Nach der intravenösen Gabe radioaktiv markierten Diprenorphins bei Ratten fanden Pert, Kuhar und Snyder eine hohe Dichte des spezifisch gebundenen Opiatantagonisten u.a. auch in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks (80, 93). Nachdem sich darüberhinaus im Tierversuch bei intrathekaler Opiatverabreichung eine mittels Naloxon antagonisierbare, analgetische Wirkung herausgestellt hatte (111), schienen große Hoffnungen auf eine entsprechende Anwendung beim Menschen gerechtfertigt.

Diese erfüllten sich auch in den Ergebnissen Wangs (107): Eine intrathekale, lumbale Morphininjektion (0.5 - 1.0 mg) bewirkte bei acht Patienten mit chronischen, durch parenteral verabreichte Opiate nicht beherrschbaren Schmerzen während durchschnittlich 20 Stunden eine vollständige Schmerzbeseitigung, wobei keine der opiattypischen Nebenwirkungen beobachtet wurde. Für alle folgenden Studien über die epidurale Opiatapplikation ist Bahars Originalarbeit (3) richtungsweisend.

Inzwischen wurden in zahlreichen Untersuchungen neben Morphin (100, 63) auch andere Opiate wie Pethidin (21, 101, 41), Methadon (101, 10), Hydromorphon (64, 10), Fentanyl (110, 101) und Nicomorphin (27) am Rückenmark eingesetzt.

Aufgrund seiner günstigen pharmakodynamischen und physikochemischen Eigenschaften (25, 8) knüpfte man an die periduralе Wirksamkeit von Buprenorphin (Temgesic®, Boehringer Mannheim GmbH, Reckitt & Colman (Hull, U.K.)) hohe Erwartungen. Es handelt sich um ein halbsynthetisches Opiat, abgeleitet vom Thebain, welches zur Gruppe der partiellen Agonisten und Antagonisten gehört (51). Aufgrund der im Vergleich zu Morphin niedrigeren intrinsic activity besitzt Buprenorphin ein kleineres Suchtpotential (52). Seine analgetische Wirkungsstärke ist 25 - 50 mal größer als die des Morphins. Bei intramuskulärer Gabe verhalten sich 0.4 mg Buprenorphin äquianalgetisch zu 10 mg Morphin (51).

Im Rahmen der postoperativen Schmerzbehandlung nach Oberbaucheingriffen zeigten 0.3 mg, intramuskulär verabreichtes Buprenorphin eine Wirkungsdauer von 10.3 Stunden im Vergleich zu 10 mg Morphin mit einer Wirkungsdauer von 5.9 Stunden (99). Der hohe Analgesiegrad blieb über den gesamten Zeitraum hinweg konstant (30). Bei einer nachträglichen Befragung wurde die Wirkung des Buprenorphins von den Patienten positiver eingeschätzt als die des Morphins (99). Eine intravenöse Buprenorphininjektion von 0.3 mg, unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose vorgenommen, verzögerte das Auftreten postoperativer Schmerzen um 10.5 Stunden im Gegensatz zu 10 mg Morphin mit einer nur 5-stündigen Schmerzfreiheit (56).

Bei Patienten der Intensivstation fand Downing nach der intravenösen Verabreichung von nur 0.2 mg Buprenorphin einen signifikanten Anstieg des Kohlendioxidgehalts im Blut sowie einen signifikanten Abfall der Atemfrequenz (31). Häufigkeiten und Art weiterer Nebenwirkungen entsprachen weitgehend denen anderer morphinähnlicher Analgetika (43).

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der periduralen Anwendung von Buprenorphin. Alle Patienten hatten sich ausgedehnteren abdominalchirurgischen Eingriffen, welche eine anschließende Intensivüberwachung notwendig machten, unterzogen. Das Auftreten erheblicher operationsbedingter Schmerzen war zu erwarten.

Folgende Gesichtspunkte sind dabei von besonderem Interesse:

I. Analgesiedauer und -qualität

II. Gibt es anhand von arteriellen Blutgasanalysen Hinweise für eine atemdepressive Wirkung?

III. Spiegelt sich die erfolgreiche Schmerzlinderung wider in einer weniger ausgeprägten katabolen Stoffwechsellage?

MATERIAL UND METHODE

I. PATIENTEN UND DIAGNOSEN

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 21 Patienten durchgeführt (Tab. 1). Die Werte eines Patienten konnten nicht miteinbezogen werden, da sich beim Entfernen des Periduralkatheters eine nicht korrekte subkutane Lage herausgestellt hatte.

Es handelte sich um ausgedehnte abdominalchirurgische, zum Teil auch thorako-abdominelle Eingriffe (Pat. Nr. 1, 16 und 19).

II. ANÄSTHESIE

Die Prämedikation bestand aus Atropin (0.5 - 1 mg) und Thalamonal (1.5 - 2 ml) bzw. aus Atropin (0.5 mg), Fortral (15 - 30 mg) und Atosil (25 - 50 mg).

Die Operationen wurden, abgesehen von zwei Ausnahmen, unter kombinierter Katheterperiduralanästhesie ausgeführt: 16 Patienten erhielten eine Neuroleptanalgesie, 4 Patienten eine Inhalationsnarkose. Hierzu wurde unmittelbar präoperativ ein Periduralkatheter nach der Methode des nachlassenden Widerstandes (33) gelegt und mit einem Milliporefilter versehen. Auch wurde für spätere Blutgasanalysen eine Kanüle in die Arteria radialis proximal des Handgelenks eingebracht und mit einem Spülsystem verbunden.

Die Operationsdauer bewegte sich zwischen 1 und 6 Stunden. Die Anästhesiezeit dauerte jeweils ca. 1 Stunde länger (Tab. 2). In die thorakalen Periduralkatheter wurden 5 - 8 ml Bupivacain 0.5% bei Lage im oberen BWS-Bereich injiziert, im unteren BWS-Bereich 8 - 16 ml Bupivacain injiziert. Eine Nachinjektion erfolgte nach 2 Stunden. In die lumbalen Periduralkatheter wurden 17 - 25 ml Bupivacain 0.5% gegeben mit einer Nachinjektion nach 3 - 4 Stunden.

Der mittlere Blutverlust belief sich auf 925 ml, wobei die Spanne von wenigen ml bis zu 4.000 ml reichte.

Sofort postoperativ wurden 16 Patienten extubiert. Sie waren wach, ansprechbar und schmerzfrei im Operationsgebiet. Beginnende Schmerzen gaben diese Patienten im Mittel 3 1/2 Stunden nach Narkoseende an (Tab. 2). Vier Patienten wurden in leichter Sedierung nachbeatmet und konnten deshalb erst am darauffolgenden Tag untersucht werden.

III. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Beim Eintreffen auf der Intensivstation beurteilten die Patienten ihre Schmerzen auf einer Analogskala modifiziert nach Scott (91) (Abb. 1). Der Wert 10 entsprach unerträglichen Schmerzen, der Wert 0 bedeutete keine Schmerzen. Nach dem Überschreiten des Wertes 5 wurden 0,3 mg Buprenorphin über den Periduralkatheter langsam, über 5 Minuten injiziert. Bei lumbalen Periduralkathetern war das Buprenorphin mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung, bei thorakalen Kathetern dagegen mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Kurz vor der Injektion sowie 5, 15, 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Injektion wurden die Patienten nach ihrem Schmerzempfinden gefragt und der Wert auf der Analogskala notiert.

Unmittelbar vor, 1 und 2 Stunden nach der Injektion wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Anschließend wurde die arterielle Kanüle gezogen.

Aus dem zentralen Venenkatheter wurde kurz vor, 1 und 4 Stunden nach der Injektion jeweils 10 ml Blut entnommen: Die Blutzuckerkonzentrationen wurden sofort danach bestimmt. Das Serum zur Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) und des freien Glycerins (FGLYC) wurde tiefgefroren und später untersucht.

Die Werte des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden den Protokollen der Intensivstation entnommen. Sie lagen in stündlichen Abständen nach Operationsende vor. Außerdem

wurden Verträglichkeit, Nebenwirkungen und eventuelle Zusatzmedikamente (andere Analgetika) erfaßt. Als Maß für die Wirkungsdauer galt das Intervall zwischen periduraler Buprenorphininjektion und erneuter Verabreichung eines Analgetikums.

Bei Entlassung von der Intensivstation, in der Regel am 1. bis 2. postoperativen Tag, wurde der Periduralkatheter entfernt.

IV. BESTIMMUNG DER BLUTPARAMETER

Der Blutzucker (Glc) wurde nach der Glucose-Dehydrogenase-Methode® *) bestimmt. Zunächst wird die Glucose durch das Enzym Hexokinase (Hk) phosphoryliert:

$$\text{D-Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Hk, } Mg^{++}]{} \text{D-Glucose-6-Phosphat} + \text{ADP}$$

Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) katalysiert dann die eigentliche Indikatorreaktion:

$$\text{D-Glucose-6-Phosphat} + NADP^{+} \xrightarrow[\text{G-6-PDH}]{} \text{6-Phosphogluconat} + NADPH + H^{+}$$

Die gebildete Menge NADPH wird photometrisch ermittelt. Sie ist der Glucosekonzentration proportional.

Die Methode ist spezifisch für D-Glucose. Sie hat einen Normbereich von 60 - 100 mg/100 ml (nüchtern) (88). Ein Unterschied von mindestens 15 mg/100 ml wurde als Veränderung gegenüber dem Vorwert bezeichnet.

Die freien Fettsäuren (FFS) wurden nach einer colorimetrischen Methode bestimmt**): Dazu werden sie in Kupfersalze überführt. Die Kupfersalze werden mit Chloroform

---

*) Fa. Merck Diagnostika: Glucose-Dehydrogenase-Methode®

**) Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica: Test-Combination Non-esterified Fatty Acids®

extrahiert und mit Diäthyldithiocarbamat zu einem gelblichen Farbkomplex umgesetzt. Die Absorption dieses Farbkomplexes ist der FFS-Konzentration proportional.

Die Normalwerte im Serum liegen zwischen 0.09 - 0.6 meq/1000 ml. Ein Unterschied von mindestens 0.2 meq/1000 ml wurde als Veränderung gegenüber dem Vorwert bezeichnet.

Die Konzentration des freien Glycerins (FGLYC) wurde unter Anwendung der enzymatischen Triglyceridbestimmungsmethode ermittelt*). Das Serum wird ohne vorhergehende Verseifung verwendet. Das Enzym Glycerokinase katalysiert die Reaktion von Glycerin zu Glycerin-1-Phosphat.

$$\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Glycerokinase}]{} \text{Glycerin-1-Phosphat} + \text{ADP}$$

Das ADP wird wiederum in ATP überführt mit Hilfe von Phosphoenolpyruvat (PEP) und dem Enzym Pyruvatkinase.

$$\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow[\text{Pyruvatkinase}]{} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$$

Das entstandene Pyruvat wird schließlich mittels der Lactatdehydrogenase zu Lactat hydriert. Dabei wird NADH zu NAD^+ oxydiert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow[\text{Lactatdehydrogenase}]{} \text{Lactat} + NAD^+$$

Das während dieser Indikatorreaktion verbrauchte NADH ist der Menge des freien Glycerins proportional und wird photometrisch bestimmt.

Der Normbereich bewegt sich zwischen 0.054 und 0.18 mmol/l. Ein Unterschied von mindestens 0.03 mmol/l wurde als Veränderung gegenüber dem Vorwert bezeichnet.

Die arteriellen Blutgasanalysen wurden mit dem Gerät AVL Gas Check 939**) nach üblicher Methodik durchgeführt.

---

*) Boehringer Mannheim GmbH Biochemica: Neutralfett (Triglyceride) und Glycerin®

**) AVL GmbH, Bad Homburg v d Höhe

ERGEBNISSE

Die Blutproben des Patienten Nr. 9 konnten nicht zeitgerecht entnommen werden; lediglich dessen Schmerzintensitätsverlauf wurde miteinbezogen. Ebenso standen bei dem Patienten Nr. 13 nur die arteriellen Blutgasanalysen und der Schmerzintensitätsverlauf zur Verfügung.

I. PERIDURALE BUPRENORPHIN-ANALGESIE

Wundschmerzen und diffuse Bauchschmerzen waren deutlich vermindert. Die Motorik und die Wahrnehmung spitzer Schmerzen blieben dagegen unbeeinträchtigt. Eine Linderung setzte bei den meisten Patienten bereits unmittelbar nach Beendigung der Injektion ein. Nach 6 - 7 Minuten bestanden im Mittel noch 67% des Ausgangsschmerzes und 41% der Maximalwirkung waren erreicht.

Die Zeit bis zum Erreichen der Maximalwirkung war individuell sehr unterschiedlich. Sie lag bei mehr als der Hälfte der Patienten zwischen 60 und 120 Minuten. Der Ausgangsschmerz war im Durchschnitt um 78% gelindert (Abb. 2).

Zenz et al.(113) unterscheiden innerhalb jedes einzelnen Schmerzverlaufs vier Kenngrößen:

$t_{50\%}$	Frühester Zeitpunkt, an dem die Schmerzintensität auf mindestens 50% des Ausgangswertes gefallen war.
$t_{20\%}$	Frühester Zeitpunkt, an dem die Schmerzintensität auf mindestens 20% des Ausgangswertes gefallen war.
t_{min}	Frühester Zeitpunkt, an dem der Minimalwert erreicht war.
t_{1E}	Frühester Zeitpunkt, an dem eine Senkung um mindestens 1 Einheit der Schmerzskala eintrat.

Wie häufig diese definierten Wirkungen auftraten, zeigt die Tabelle 3.

Die mittlere Wirkungsdauer betrug bei 18 Patienten 11 Std. 22 Min.; zwei weitere Patienten (Pat. Nr. 2, 14) benötigten außer der einmaligen periduralen Buprenorphininjektion keine anderen Analgetika mehr während der postoperativen Phase. Im Gegensatz dazu hielt das erreichte Mindestniveau bei fünf Patienten (Pat. Nr. 3, 10, 11, 13 und 20) nur bis zu höchstens vier Stunden an. Der Median (n = 20) belief sich auf 9 3/4 Stunden (Tab. 4).

Bei Patienten, deren Operationen unter kombinierter Neurolept-Periduralanästhesie stattgefunden hatten, war die Wirkungsdauer im Mittel um zwei Stunden kürzer als bei Patienten, welche unter kombinierter Inhalationsnarkose operiert worden waren. Die maximale Wirkung zeigte keinen Unterschied.

Das peridural injizierte Opiat muß eine bestimmte Diffusionsstrecke zurücklegen, um zum Wirkungsort zu gelangen, nämlich zu denjenigen Rückenmarkssegmenten, welche sensible Afferenzen aus dem Operationsgebiet erhalten.

Also ist die Diffusionsstrecke je nach Operationsart und Lage des Periduralkatheters verschieden.

Als relatives Maß für die Länge dieser Diffusionsstrecke diente der Abstand zwischen dem mittleren, Schmerzafferenzen erhaltenden Rückenmarkssegment und der kutanen Eintrittsstelle des Periduralkatheters in Höhe eines Intervertebralraumes.

Der jeweilige Abstand wurde ermittelt anhand einer schematischen Darstellung des Rückenmarks und der Wirbelsäule (94).

Es wurde eine Untergliederung in drei Klassen vorgenommen (Abb. 3):

(I) Bis zu 1/4 der gesamten Rückenmarkslänge wurde der Abstand als klein bezeichnet,

(II) Bis zu 1/2 der gesamten Rückenmarkslänge wurde der Abstand als mittel bezeichnet,

(III) Bis zu 3/4 der gesamten Rückenmarkslänge wurde der Abstand als groß bezeichnet.

Die Wirkung der Gruppe III hielt mit einer mittleren Dauer von 16 1/2 Stunden etwas länger an als die der Gruppe I mit durchschnittlich 15 1/4 Stunden. Umgekehrt verhielt es sich mit dem Linderungsausmaß nach sechs bis sieben Minuten: Gruppe III litt unter einem Restschmerz von durchschnittlich 63% des Ausgangsschmerzes. Gruppe I dagegen besaß einen Restschmerz von durchschnittlich 77% des Ausgangsschmerzes.

II. ARTERIELLE BLUTGASANALYSEN

Der PO_2 war nur eingeschränkt beurteilbar; denn während der Beobachtungszeit war die Atemluft aller Patienten zusätzlich mit Sauerstoff (5 l/min,70%) angereichert.

Acht der insgesamt 19 Patienten wiesen pathologische Ergebnisse der präoperativen Lungenfunktionsprüfung auf (Tab. 5, Abb. 4).

Bei den elf Patienten mit präoperativ unauffälliger Lungenfunktion befanden sich die pH- und PCO_2-Mittelwerte aller drei Messungen im Normbereich. Gegenüber dem Ausgangswert sank der mittlere pH nach zwei Stunden um 0.02, der mittlere PCO_2 stieg um 1.46 mmHg an (Tab. 6, Abb. 4).

Das pH- und PCO_2-Ausgangsniveau der Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion war um 0.012 niedriger bzw. um 2.55 mmHg höher als das der Patienten mit unauffälliger Lungenfunktion. Der mittlere pH-Wert verhielt sich nahezu konstant; während im Vergleich zum Ausgangswert der PCO_2-Mittelwert nach zwei Stunden um 2.23 mmHg anstieg.

Die respiratorischen Diagnosen im zeitlichen Verlauf: Die Werte der Patienten Nr. 5 und Nr. 19 können als eine sich zunehmend entwickelnde respiratorische Azidose aufgefaßt werden: Zwei Stunden nach periduraler Buprenorphininjektion hatte Patient Nr. 5 eine Hyperkapnie mittelschweren Ausmaßes (62). Zum gleichen Zeitpunkt wies Patient Nr. 19 trotz sauerstoffangereicherter Atemluft eine mittelgradige Hypoxämie auf (62) (Tab. 5).

Eine zusätzliche Blutgasanalyse 16 Stunden nach periduraler Buprenorphingabe bei Patient Nr. 18 mit präoperativ unauffälliger Lungenfunktion und normalen unmittelbar postoperativen Blutgasanalysen war wiederum im Normbereich.

Eine respiratorische Verbesserung im Sinne von tieferem Durchatmen (fallende Tendenz des PCO_2 bei insgesamt normalen Blutgasen) zeigen die Patienten Nr. 8 und Nr. 12. Eine Verbesserung im Hinblick auf die Ausgangssituation war bei Patient Nr. 6 und Nr. 15 zu beobachten.

Die Patienten Nr. 7 und Nr. 18 hatten einen konstant normalen Befund; die Patienten Nr. 16 und Nr. 20 eine konstant bleibende metabolische Alkalose. Beide Patienten hatten sich nicht erbrochen, auch die Sammelbeutel der Magensonden waren leer. Kreatinin-, Harnstoff- und Kaliumwerte lagen im Normbereich. Patient Nr. 2 entwickelte erst nach zwei Stunden eine respiratorisch kompensierte metabolische Alkalose.

Eine nach einer Stunde bzw. zwei Stunden einsetzende metabolische Azidose bei den Patienten Nr. 1, 4, 14 und Nr. 17 kann auf die postaggressive-katabole Stoffwechsellage bezogen werden.

Der Patient Nr. 3 hatte eine leichte respiratorische Azidose, der Patient Nr. 11 nach einer Stunde vorübergehend eine metabolisch kompensierte respiratorische Azidose. Die schlafbedingte Hypoventilation könnte ein Grund hierfür sein.

Betrachtet man die Patienten mit thorakalem Peridural-katheter vergleichend zu den Patienten, deren Punktionsort sich im 4. lumbalen Zwischenwirbelraum befand, so ergibt sich folgendes: Die Patienten mit präoperativ unauffälliger Lungenfunktion und thorakalem Periduralkatheter hatten im Vergleich zu ihren Ausgangswerten einen um 2.21 mmHg größeren Anstieg der mittleren PCO_2- und einen um O.O59 größeren Abfall der mittleren pH-Werte nach zwei Stunden. Auf die Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion traf dies allerdings nicht zu (Tab. 7).

III. ANDERE STRESSPARAMETER

A. Die Wirkung hielt bei 14 Patienten länger als vier Stunden an, so daß die Voraussetzung für einen entsprechenden Verlauf gegeben war (Tab. 8 A, Abb. 5).

B. Für andere vier Patienten war dies nicht zutreffend (Tab. 8 B).

Freie Fettsäuren und freies Glycerin:

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren (FFS) befanden sich während der Beobachtungszeit bei der Mehrzahl der Patienten im Normbereich, lediglich von neun Patienten wurde der Normbereich überschritten. Auffällig ist, daß zwei Patienten (Pat. Nr. 2, 10), deren Ausgangswerte besonders weit vom oberen Normbereich abwichen, auch übergewichtig (20% Abweichung vom Idealgewicht (62)) waren.

ad A:

Bei drei Patienten (Pat. Nr. 1, 2, 4) nahmen im Vergleich zu den Ausgangswerten nach vier Stunden die FFS-Konzentrationen ab und analog dazu die FGLYC-Konzentrationen ebenfalls. Nahezu konstant blieben die Werte bei sechs Patienten (Pat. Nr. 6, 8, 12, 16, 17, 18). Bezogen auf die Ausgangswerte zeigten fünf Patienten (Pat. Nr. 5, 7, 14, 15, 19) einen deutlichen Anstieg der FGLYC-Konzentrationen nach vier Stunden verbunden mit einem z.T. nur geringfügigen Anstieg (weniger als 0.2 meq/1000 ml) der FFS-Konzentrationen.

ad B:

Bei zwei Patienten (Pat. Nr. 3, 20) fielen die FFS-Konzentrationen nach einer Stunde gleichzeitig mit den FGLYC-Konzentrationen ab. Die 4-Stunden-Werte waren nicht aus-

wertbar, da die Patienten erneut ein Analgetikum benötigt hatten. Bei anderen zwei Patienten verhielten sich die 1-Stunden-Werte konstant. Im Vergleich zum Ausgangswert sank der 4-Stunden-Wert sogar ab (Pat. Nr. 10) bzw. nahm wiederum zu (Pat. Nr. 11).

Glucose:

Die Glucose-Konzentrationen lagen außer bei sechs Patienten immer über 100 mg/100 ml, wobei sich die Mittelwerte aller Glucose-Konzentrationen zwischen 130 und 150 mg/100 ml bewegten.

ad A:

Bei sechs Patienten blieben die Glucose-Konzentrationen konstant oder fielen ab, während die FFS-Konzentrationen und FGLYC-Konzentrationen ebenfalls gleich blieben oder absanken (Pat. Nr. 1, 2, 6, 8, 16, 18).
Bei vier Patienten verhielten sich die Glucose-Konzentrationen und die FFS- mit FGLYC-Konzentrationen gegensinnig (Pat. Nr. 4, 7, 15, 19). Eine Erklärung hierfür könnte sein, daß diesen Patienten (abgesehen von Patient Nr. 7) innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine 40%ige Glucoselösung infundiert worden war. Ihre Blutzuckerwerte lagen dementsprechend größtenteils über 180 mg/100 ml. Sie wurden nicht berücksichtigt in der Abb. 5c und in der Tab. 8.
Bei weiteren vier Patienten stiegen entweder die Konzentrationen aller Parameter an oder es nahmen lediglich die Glucose-Konzentrationen zu bei konstanten FFS- und FGLYC-Konzentrationen (Pat. Nr. 5, 12, 14, 17).

ad B:

Bei zwei Patienten fielen die 1-Stunden-Werte der FFS- und FGLYC-Konzentrationen zwar ab, aber die Glucosekonzentrationen blieben gleich (Pat. Nr. 3) oder nahmen sogar zu (Pat. Nr. 20). Bei zwei Patienten nahmen die Glucose-Konzentrationen nach einer Stunde ab bei einerseits ebenfalls fallenden (Pat. Nr. 10) und andererseits gleichbleibenden FFS- und FGLYC-Werten (Pat. Nr. 11).

IV. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN VON NEBENWIRKUNGEN

Einen Überblick vermittelt die Tabelle 9.

Der Patient Nr. 6 litt, ebenso wie bei seinem zweiten Eingriff, unter anhaltendem Singultus und mehrmaligem galligem Erbrechen. Dies trat bereits vor der periduralen Buprenorphininjektion auf. Das unmittelbar nach der Injektion verabreichte Metoclopramid vermochte die Beschwerden nur sehr geringfügig zu bessern.

Die bei Patient Nr. 3 und 16 beobachtete Miosis bestand bereits vor der periduralen Buprenorphingabe und blieb die gesamte Wirkungsdauer über konstant.

Abgesehen von einer Ausnahme waren die postoperativen Kreislaufverhältnisse aller Patienten stabil. Bei keinem Patient wurde eine Hypotonie beobachtet.

Eine Patientin (Pat. Nr. 15) bekam unmittelbar postoperativ eine Hypertonie mit einem systolischen Druck bis zu 220 mmHg, was die Verabreichung von Clonidin notwendig machte. Eine Hypertonie war anamnestisch nicht bekannt, auch die präoperativen Werte waren unauffällig gewesen.

Ein opiatbedingter Harnverhalt konnte nicht beurteilt werden, da alle Patienten katheterisiert waren.

Die Patienten zeigten eine vermehrte Schlafneigung, waren aber nach dem Wecken sofort ansprechbar.

Keiner der Patienten klagte über Pruritus.

Die Patienten Nr. 4, 9, 12, 15 und Nr. 18 erhielten wegen Fieber Novalgin® (1 - 5 ml i.v.) noch während der Wirkungsdauer des Buprenorphins.

Pat. Nr.	Alter (J)	Geschl. (m/w)	Körper-größe (cm)	Körper-gewicht (kg)	Diagnose	Operation	Periduralkath.: punktierter Zwisch. wirb.raum
1	46	m	166	61	Hypernephrom li.	Nephrektomie li.	Th 6-7
2	63	m	178	86	Polyposis d. Antrums	Antrumresektion	L 2-3
3	27	m	178	66	Nebenmilz li. ob. Nierenpol	Exstirpation	L 3-4
4	38	m	183	75	chron. rezid. Pankreatitis Hypernephrom re.	Duodenohemipankreatektomie, Hemigastrektomie, Cholozystektomie, Nephrektomie re.	Th 5-6
5	57	m	173	57,5	Ösophagus-Ca m. paraaortalen Metastasen	Laparotomie und Probeexzision	Th 4-5
6	45	m	187	92	Harnröhren-Ca.	Ileumconduit	L 3-4
7	72	m	162	70	Ulcus ventriculi	Resektion u. Anastomose nach Billroth I	L 3-4
8	71	m	172	60	Hypernephrom re.	Nephrektomie re.	L 2-3
9	66	m	170	80	Sigma-Ca.	Resektion	L 3-4
10	45	m	187	92	Harnröhren-Ca.	Zystektomie, Penektomie, Orchiektomie, Skrotekt., Prostatektomie	L 2-3
11	30	w	150	46	M. Crohn	Ileozaekalresektion	L 3-4
12	57	m	178	84	Hypernephrom m. Nebennierenmetastasen li.	Nephrektomie u. Adrenalektomie li.	L 2-3
13	42	m	171	70	Art. Verschluß-Krh.	Y-Bypass	L 2-3
14	74	m	158	61	Zaekumhämangiom	Ileozaekalresektion	L 3-4
15	68	w	156	51	Magen-Ca.	Gastrektomie, Hemipankreatektomie Splenekt., Y-Roux-Anastomose	Th 5-6
16	61	m	160	64	Hypernephrom li.	Nephrektomie u. Adrenalektomie li.	L 3-4
17	84	w	168	58	Kolon-aszendens-Ca.	Hemikolektomie re., Ileotransversostomie	L 3-4
18	51	m	175	81	Hypernephromrezidiv Jejunum	Jejunumresektion	L 3-4
19	58	m	164	53	Ösophagus-Ca.	Ösophagusresektion, Magenhochzug	Th 7-8
20	62	m	180	82	Ulcus ventriculi	Kardiaresektion, Splenektomie	Th 8-9

Tab. 1: Aufstellung der Patienten und der operativen Eingriffe
(Pat. Nr. 6 bzw. 10: Gleicher Patient bei zwei aufeinanderfolgenden Operationen)

Pat. Nr.	Operations-zeit	Anaesthesie-zeit	Intervall zwischen Narkoseende und beginnenden Schmerzen
1	2 3/4 Std.	4 Std.	4 Std.
2	1 1/2 "	2 "	2 3/4 "
3	3/4 "	1 3/4 "	3 1/4 "
4	5 "	6 "	Nachbeatmung
5	3/4 "	2 1/4 "	5 1/2 "
6	4 "	5 "	4 "
7	2 "	3 1/4 "	1 3/4 "
8	1 "	2 "	1 1/4 "
9	1 1/2 "	2 1/4 "	6 "
10	5 "	6 1/2 "	3 "
11	1 3/4 "	2 1/2 "	1 3/4 "
12	2 "	3 "	2 "
13	2 1/4 "	3 1/4 "	5 3/4 "
14	1 3/4 "	2 1/2 "	7 "
15	4 "	4 3/4 "	Nachbeatmung
16	2 "	3 "	1 1/4 "
17	2 1/4 "	3 "	4 3/4 "
18	2 1/4 "	4 "	4 "
19	6 "	7 "	Nachbeatmung
20	3 "	3 1/2 "	Nachbeatmung
	$\bar{x}$ = 2 1/2 Std.	3 1/2 Std.	3 1/2 Std. (n = 16)
	s=$\pm$ 1 1/2 Std.	$\pm$ 1 1/2 Std.	$\pm$ 1 Std. 48 Min.

Tab. 2

	t_{min}	$t_{50\%}$	$t_{20\%}$	t_{1E}
5 Min.		2		11
15 Min.	1	3	1	3
30 Min.	3	6	3	1
60 Min.	4	1	1	
120 Min.	6	1	1	
240 Min.	1		1	
n = 15	15	13	7	15

Tab. 3: Häufigkeiten des Eintritts definierter Wirkungen n = 15: Patienten, bei denen die Wirkung länger als 4 Stunden anhielt

(nach Zenz, M. et al. (113))

Pat. Nr.	Wirkungsdauer (Std.)
1	11 3/4
2	∞
3+	1 1/2
4	8 1/2
5	10
6	7 1/4
7	13 3/4
8	4 3/4
9	12 3/4
10+	4
11+	3 3/4
12	9 1/2
13+	4
14	∞
15	36
16	6 3/4
17	13 3/4
18	31
19	21 3/4
20+	4
n = 18	$\bar{x}$ = 11 Std. 22 Min. s = ±9 1/2 Std.
n = 20	median = 9 3/4 Std.

Tab. 4: Wirkungsdauer einer periduralen Buprenorphininjektion.

Bei den Patienten Nr. 3, 10, 11, 13 und 20 hielt die Wirkung nur 4 oder weniger Stunden an.

		PO_2			PCO_2			pH		
Pat.Nr.	Lungenfunktionsprüfung	0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.
1	leicht erhöhte Residualkapazität, sonst altersentsprechend	111.27	125.73	69.37	44.08	46.81	42.69	7.30	7.36	7.32
5	leichte kombinierte obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung	177.45	70.17	85.20	48.65	47.02	51.39	7.35	7.31	7.29
7	mäßiggradige, kombinierte Ventilationsstörung bei alveolärer Gasverteilungsstörung	126.51	65.28	68.34	36.42	40.64	42.29	7.41	7.37	7.40
8	obstruktive Ventilationsstörung, Emphysem, wahrscheinlich alveoläre Verteilungsstörung	112.76	95.93	92.19	43.92	42.59	40.28	7.39	7.41	7.41
16	Lungenstauung bei Mitralinsuffizienz	97.19	85.32	90.45	45.10	48.31	50.98	7.45	7.42	7.42
17	intraoperativer Verdacht auf Asthma bronch.	77.50	83.67	70.35	43.13	42.93	43.64	7.40	7.36	7.36
19	Ventilationsstörung mit starker Betonung der Restriktion, deutliche Verteilungsstörung	95.32	62.67	58.75	38.20	42.55	46.47	7.37	7.36	7.38
20	schwere Verteilungsstörung, kombiniert mittelgradige Ventilationsstörung, Z.n. liseitiger Thorakoplastik	80.01	68.58	67.55	39.08	40.08	38.73	7.44	7.47	7.46
n = 8	$\bar{x}$ =	109.75	82.16	75.27	42.32	43.86	44.55	7.388	7.782	7.38
	s = ±	31.99	21.02	12.27	4.07	3.10	4.68	4.88×10^{-2}	4.89×10^{-2}	5.53×10^{-2}

Tab. 5: Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion

Pat. Nr.	PO_2			PCO_2			pH		
	0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.
2	80.5	110.17	98.16	36.42	43.41	45.04	7.44	7.40	7.40
3	121.31	119.19	124.74	43.26	42.75	44.79	7.36	7.38	7.35
4	79.72	98.20	121.33	37.51	37.73	37.33	7.43	7.44	7.36
6	78.0	77.0	98.0	46.2	47.9	45.2	7.38	7.36	7.39
10	105.68	81.57	83.57	42.96	46.20	39.86	7.44	7.40	7.45
11	53.03	78.51	143.04	38.77	48.53	38.16	7.42	7.40	7.37
12	89.41	89.79	97.80	42.54	39.66	40.50	7.37	7.38	7.43
13	129.81	91.0	72.03	36.49	42.90	42.92	7.33	7.33	7.34
14	118.15	72.39	83.75	39.76	40.27	39.80	7.35	7.38	7.35
15	71.40	69.60	77.93	34.70	36.10	39.79	7.46	7.45	7.38
18	95.60	81.29	88.32	38.86	40.46	40.18	7.43	7.39	7.40
n = 11 $\bar{x}$ =	92.96	88.06	98.97	39.77	42.35	41.23	7.40	7.39	7.38
s = ±	23.64	15.68	22.04	3.54	4.01	2.79	4.39×10^{-2}	3.34×10^{-2}	3.47×10^{-2}

Tab. 6: Patienten ohne präoperativ pathologische Lungenfunktion

		PO_2			PCO_2			pH		
		0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.	0	1 Std.	2 Std.
thorakale Periduralkatheter	$\bar{x}$ =	116.01	81.78	70.21	42.50	44.11	44.82	7.365	7.375	7.362
n = 4	s = ±	42.9	29.47	11.01	4.84	3.38	5.40	5.80×10^{-2}	6.75×10^{-2}	7.5×10^{-2}
Periduralkatheter L 3-4	$\bar{x}$ =	100.40	78.09	76.38	41.55	43.96	45.63	7.42	7.38	7.39
n = 3	s = ±	24.66	11.12	12.22	4.55	3.93	4.67	2.64×10^{-2}	3.21×10^{-2}	3.05×10^{-2}
	n = 7 mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion									
thorakale Periduralkatheter	$\bar{x}$ =	75.56	83.9	99.63	36.10	36.91	38.56	7.445	7.445	7.37
n = 2	s = ±	5.88	20.22	30.68	1.98	1.152	1.739	2.12×10^{-2}	7.07×10^{-3}	1.41×10^{-2}
Periduralkatheter: L 3-4	$\bar{x}$ =	93.21	85.67	107.57	41.37	43.98	41.62	7.388	7.382	7.372
n = 5	s = ±	28.56	19.01	25.4	3.26	3.99	3.17	3.56×10^{-2}	1.48×10^{-2}	2.28×10^{-2}
	n = 7 ohne präoperativ pathologische Lungenfunktion									

Tab. 7

Pat. Nr.	FFS			FGLYC			Glc		
	0	1Std.	4Std.	0	1Std.	4Std.	0	1Std.	4Std.
1	0.30	0.26	0.14	0.06	0.05	0.03	138	141	129
2	1.22	1.08	0.79	0.10	0.09	0.06	136	148	131
4	0.80	0.64	0.46	0.13	0.12	0.07	(186	196	208)
5	0.15	0.67	0.32	0.06	0.15	0.15	74	86	109
6	1.01	0.54	0.22	0.10	0.05	0.09	114	128	111
7	0.71	0.97	0.89	0.10	0.16	0.17	100	90	82
8	0.11	0.07	0.22	0.09	0.06	0.07	138	119	98
12	0.40	0.54	0.18	0.11	0.09	0.10	97	180	120
14	0.06	0.07	0.10	0.46	0.62	0.75	186	198	271
15	0.17	0.10	0.10	0.60	0.61	0.79	(224	207	179)
16	0.30	0.32	0.48	0.05	0.07	0.08	186	144	122
17	0.87	0.72	0.30	0.08	0.08	0.06	129	137	161
18	0.55	0.54	0.40	0.08	0.11	0.10	176	162	114
19	0.29	0.26	0.60	0.04	0.05	0.11	(188	219	88)
n=14 $\bar{x}$ =	0.49	0.48	0.37	0.15	0.16	0.19	134.0	139.4	131.6 n=11
s= ±	0.37	0.32	0.25	0.17	0.19	0.25	37.09	33.96	50.36
3	0.80	0.66	0.77	0.13	0.08	0.08	98	99	86
10	1.05	0.81	0.52	0.16	0.14	0.10	149	127	127
11	0.12	0.08	0.89	0.06	0.05	0.12	245	156	67
20	0.68	0.35	0.75	0.09	0.06	0.09	103	124	102
n=18 $\bar{x}$=	0.53	0.48		0.14	0.15		137.9	135.9	n=15
s= ±	0.37	0.31		0.15	0.17		45	31.2	

Tab. 8A: n = 14 Patienten, bei denen die Wirkung mehr als 4 Stunden anhielt.

Tab. 8B: Bei den Patienten 3, 10, 11 und 20 war die Wirkungsdauer kürzer als oder gleich 4 Std.
Die Werte der Patienten 4, 15 und 19 sind eingeklammert; sie wurden nicht berücksichtigt - s. Text.

Normalwerte: FFS 0.09-0.6 meq/1000 ml

FGLYC 0.054-0.18 mMol/l

Glc 60-100 mg/100 ml

Pat.Nr.	Pruritus	Miosis	Schlaf-neigung	Singultus	Übel-keit	Erbre-chen	Magen-sonde
1	-	-	+	-	-	-	100 ml
2	-	-	+	-	-	-	10 ml
3	-	+	+	-	-	-	-
4	-	-	+	-	-	-	-
5	-	-	+	-	-	-	-
6	-	-	+	+	+	50ml	-
7	-	-	+	-	-	-	-
8	-	-	+	-	-	-	-
9	-	-	+	-	-	-	-
10	-	-	+	+	+	100ml	-
11	-	-	+	-	-	-	-
12	-	-	+	-	-	-	-
13	-	-	+	-	-	-	-
14	-	-	++	-	+	50ml	-
15	-	-	++	-	-	-	-
16	-	+	+	-	-	-	-
17	-	-	+	-	+	-	-
18	-	-	++	-	+	-	200ml
19	-	-	++	-	-	-	-
20	-	-	+	-	-	-	-

Tab. 9: Klinische Beobachtungen von Nebenwirkungen

Abb.1 Analogskala zur subjektiven Schmerzbeurteilung
(modifiziert nach J. Scott et al. [91])

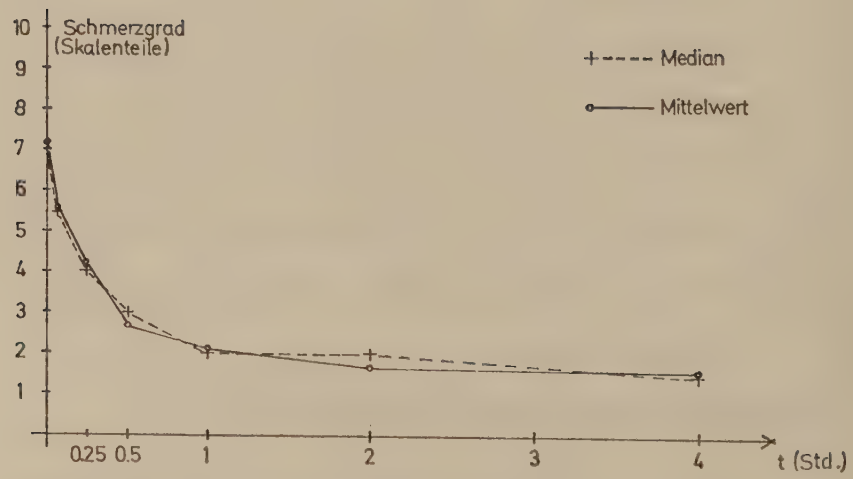


Abb.2 Subjektiver Schmerzintensitätsverlauf
n=15 : Patienten, bei denen die Wirkung länger als 4 Stunden anhielt.
(Darstellung nach M. Zenz et al. [113])

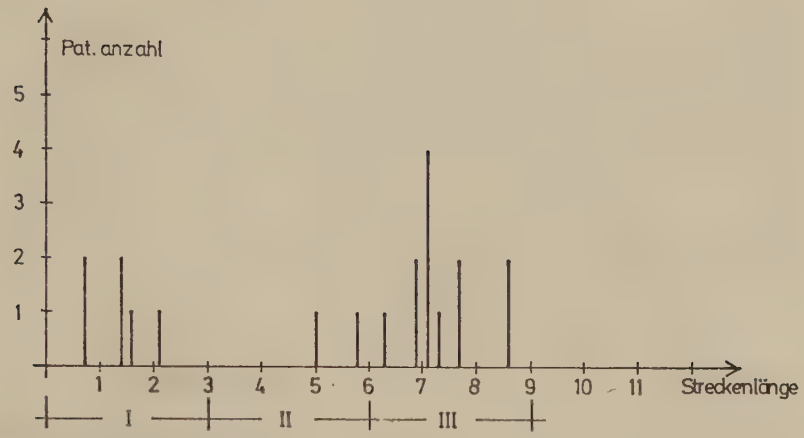
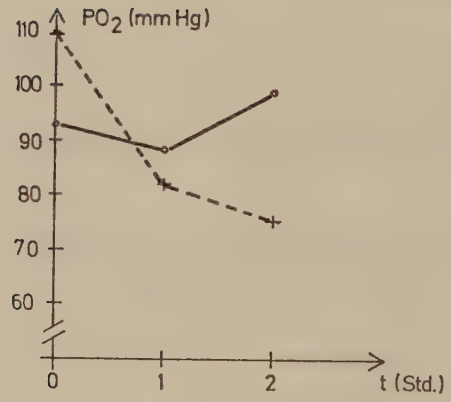
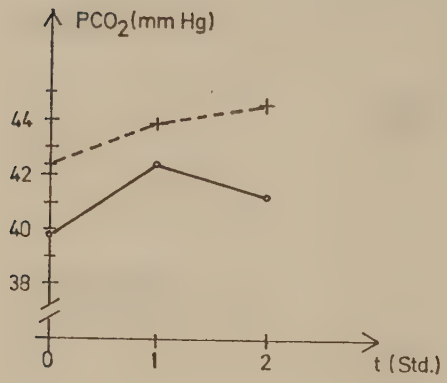


Abb. 3 Häufigkeiten bestimmter Streckenlängen
n = 20: Untergliederung in 3 Klassen





Mittelwerte

+---- n=8: Patienten m. präoperativ pathol. Lungenfunktion

●—— n=11: Patienten m. präoperativ unauffälliger Lungenfunktion

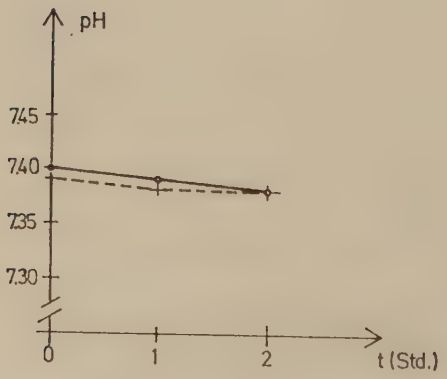
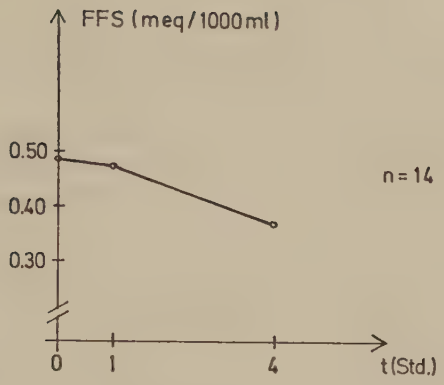
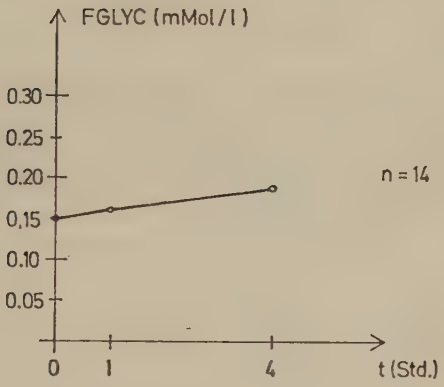


Abb. 4a-c PO_2, PCO_2 und pH im zeitlichen Verlauf





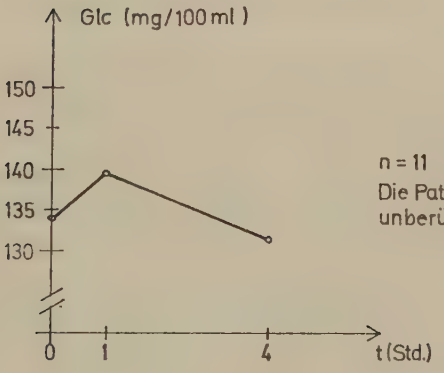


Abb. 5a-c FFS, FGLYC und Glc im zeitlichen Verlauf
(Mittelwerte)

DISKUSSION

I. ANALGESIEDAUER UND -QUALITÄT

Von entscheidender Bedeutung für die Wirkungsqualität und -dauer peridural verabreichter Medikamente sind:

A. Der Weg zum Wirkungsort
B. die Vorgänge am Rezeptor selbst und
C. die individuelle Schmerzempfindlichkeit

Der Weg zum Wirkungsort ist derselbe bei der Anwendung von Lokalanästhetika und bei der von Opiaten. Unterschiedlich dagegen sind die Geschehnisse am Wirkungsort selbst. Lokalanästhetika wirken auf Axone, während Opiate ihre Wirkung auf synaptischer Ebene ausüben (11).

A. Der Weg zum Wirkungsort

1. Anatomisch betrachtet sind epidural injizierte Opiate durch verschiedene Strukturen von ihrem mutmaßlichen Wirkungsort getrennt:
   In einem Abstand von durchschnittlich 3-5 cm zur Haut (33) befindet sich zwischen innerem Wirbelperiost und spinaler Dura der Epiduralraum. Er enthält Fett, Lymphgefäße, den mehr lateral lokalisierten Plexus venosus internus sowie anderes lockeres Gewebe. Seine Form ist annähernd dreieckig und die Ausmaße variieren je nach Rückenmarksabschnitt von cervikal nach lumbal zunehmend (cervikal und obere thorakale Region = 1.5 mm; mittlere thorakale Region = 3-5 mm; lumbal = ca. 6 mm, jeweils größte Höhe in der hinteren Mittellinie) (24).

Die Fortsetzung der Innenschicht der cranialen Dura bildet die spinale Dura, welche auch die dorsalen und ventralen Wurzeln bedeckt. Sie ist aufgebaut aus kollagenen und elastischen Fasern, Fibroblasten und Mucopolysacchariden. Ihr Durchmesser nimmt ab in caudaler Richtung; besonders dünn ist sie jedoch im Übergangsgebiet Rückenmark - Wurzel ("dural collar"). Später geht sie über in das das Epi- und Perineurium verbindende Gewebe.

Nach dem schmalen subduralen Spaltraum folgt dann die Arachnoidea. Zwischen ihren mehrfachen, squamösen Zellschichten und einem Fasernetzwerk sind interarachnoidale Spalträume vorhanden.

Im Subarachnoidalraum flotiert der Liquor cerebrospinalis. In Höhe des proximalen Anteils des dorsalen Wurzelganglions nähern sich Arachnoidea und Pia mater einander an, begrenzen somit nach lateral den subarachnoidalen Raum ("ink cuff space") und gehen gemeinsam in das Perineurium über.

Die Pia mater ähnelt histologisch der Arachnoidea; jedoch ist sie nur einschichtig. In ihr verlaufen kleine Arterien, die das Rückenmark versorgen.

Der subpiale Raum erstreckt sich kontinuierlich über die Wurzelregion hinaus und mündet dann in den subperineuralen Raum der peripheren Nerven.

Die Substantia gelatinosa mit ihren Opiatrezeptoren, von der man annimmt, sie sei der Wirkungsort und enthalte die Rezeptoren, liegt sehr oberflächlich an der Eintrittsstelle der dorsalen, sensiblen Wurzel, vom Liquor cerebrospinalis nur durch die einschichtige Pia mater getrennt (92). Ob nicht doch eine lokale Opiat-Wirkung auf das dorsale Wurzelganglion und Nervenwurzel hinzukommt, ist noch ungeklärt (103).

2. Innerhalb dieser Strukturen gibt es Ausbreitungswege oder Abkürzungen, auch im Sinne möglicher Sackgassen:

a. Durch die Foramina intervertebralia kommuniziert der Epiduralraum mit dem paravertebralen Gebiet, jedoch nicht mit dem Schädelinneren (92).

b. Die klappenlosen epiduralen Venen stehen in Verbindung mit den großen, intracraniellen Venen, den Beckenvenen sowie segmental mit den Venae azygos und hemiazygos (92, 103, 24).

c. In der ventralen und dorsalen Wurzelgegend gibt es einen direkten Zugang zum Liquor cerebrospinalis unter Umgehung der Dura mater: Dort besitzt die Arachnoidea villöse Granulationen, welche die Kontinuität der Dura teilweise aufheben. Ihre Oberfläche besteht aus Lipiden und Poren (9, 92).

d. Die duch die Foramina intervertebralia verlorengegangene Wirkmenge könnte nach Überwindung des Epi- und Perineuriums über den Subperineuralraum zentripetal zum Subpialraum in unmittelbare Nähe der Substantia gelatinosa gelangen (9, 92).

e. Longitudinale Ausbreitung im Epiduralraum und

f. Subarachnoidalraum (92).

3. Die Konzentration am Wirkungsort ist letztlich abhängig von der Fähigkeit des epidural injizierten Medikaments, die Ausbreitungsmöglichkeiten zu nutzen. Hierzu tragen vielerlei Faktoren bei:

a. Alter des Patienten und epidurale Druckverhältnisse: Mit zunehmendem Alter fibrosieren die Foramina intervertebralia und die Anzahl der arachnoidalen Granulationen vergrößert sich. Das Medikament kann nicht durch die verschlossenen Foramina entweichen. Die Injektion bewirkt eine epidurale Druckerhöhung, welche länger als bei jungen Patienten anhält (9, 92). Ein hoher Druck kann auch durch eine schnelle Injektion erzielt werden (49). Die Injektionsgeschwindigkeit kann

in dieser Studie als nahezu konstant gelten, denn die Injektion erfolgte bei allen Patienten über einen Zeitraum von 5 Minuten. Die epidurale Druckerhöhung erleichtert die Aufnahme in die durch die arachnoidalen Granulationen erweiterte Resorptionsfläche. Hieraus könnte eine kürzere Latenz bis zum Wirkungseintritt gefolgert werden (92). Wegen des physiologischerweise negativen Drucks im Intrathorakalraum führt eine Injektion z.B. in den mittleren lumbalen Bereich zu einer vorwiegenden Ausbreitung nach cranial (9).

b. Volumen: Injiziert man beispielsweise in die untere lumbale Region, also in Höhe der größten Ausdehnung des Epiduralraums, so wird ein Großteil des Volumens nach caudal diffundieren (9). Dieser Gesichtspunkt wurde in der Untersuchung berücksichtigt: Bei lumbalen Periduralkathetern waren 0,3 mg Buprenorphin mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung, bei thorakalen Kathetern dagegen mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

c. Zwar änderte sich hierdurch die jeweilige Konzentration, jedoch ist sie laut Bromage für die analgetische Wirksamkeit der Opiate von untergeordneter Bedeutung. Auch verwendete Bromage ähnliche Volumina. Bei der Wahl des Volumens spielten Alter und Adipositas keine entscheidenden Rollen (11).

d. Die Lagerung des Patienten anschließend an die Injektion: Rolbin verabreichte Gebärenden in Seitenlage 12 ml Bupivacain 0,25% epidural. Dann wurde ein Teil der Patientinnen auf die kontralaterale Seite gebettet. Die Analgesiequalität während der Geburt wurde von diesen Patientinnen besser eingestuft als von denjenigen ohne Seitenwechsel (89).

e. Das spezifische Gewicht der injizierten Lösung: Bei intrathekaler Injektion erreichten hyperbare (im Vergleich zum Liquor cerebrospinalis) Bupivacainlösungen (Bupivacain 0.5% in 3 ml Glucose 5 oder 8%;

Patient in Rückenlage) signifikant höhere sensible und analgetische Segmentgrenzen als eine vergleichbare, isobare Bupivacainlösung (15). Glynn berichtet von zwei Fällen mit später Atemdepression 6 bzw. 11 Stunden nach der intrathekalen Gabe einer hyperbaren Morphinlösung (3 bzw. 5 mg Morphin in 3 ml Dextrose 5%) (36).

f. Die physikochemischen Eigenschaften des verwendeten Opiats:

Molekulargewicht:		Buprenorphin	467.33
		Lofentanyl	408.54
		Morphin	375.85
		Fentanyl	336.48 (25)
pH-Wert	0,15 mg	Buprenorphin	5.93
	0.25 mg	Fentanyl	5.73
	5.0 mg	Morphin	4.78
	2.5 mg	Methadon	4.52

(jeweils gelöst in 10 ml isotoner Kochsalzlösung, bezüglich der analgetischen Wirkung äquipotente Konzentrationen). Eventuell auftretende Schmerzen während der epiduralen Injektion könnten auf einen niedrigen pH-Wert zurückzuführen sein. Dies wurde bei Piritramid (11 mg in 10 ml NaCl 0.9%: pH-Wert 3.96) beobachtet, welches nach dem Mischen mit Liquor auch eine Eiweißausfällung hervorrief. Im Falle des Buprenorphins traten weder Schmerzen, noch irgendwelche Trübungen des Liquors auf (8). Auch in der vorliegenden Untersuchung war die Injektion nicht schmerzhaft.

Lipidlöslichkeit: Besondere Bedeutung kommt dem Verteilungskoeffizienten für die Lipidphase zu. Hier nimmt Buprenorphin die Spitzenposition ein, gefolgt von Lofentanyl, Fentanyl, Methadon, Pethidin und Morphin, dem Opiat mit der geringsten Lipophilität in dieser Reihe (25, 103). Dementsprechend wird das Buprenorphin zu ca. 96% an die Plasmaproteine gebunden, im Gegensatz zu Morphin mit nur ca. 36%-iger Bindung (51, 25) und ungefähr 80%-iger Ionisation (bei physiologischem pH-Wert und Körpertemperatur) (13).

g. pH-Abhängigkeit der Lipidlöslichkeit: In alkalischem Milieu steigt der Verteilungskoeffizient für die Lipidphase: Die Depotbildung im Gewebe nimmt ab, die Serumkonzentration wird größer, ebenso die Plasmaeiweißbindung und folglich auch die Halbwertszeit. Der Anteil an freier Base vergrößert sich und die Arzneimittelkonzentration im Gehirn nimmt zu (26).

B. Die Vorgänge am Rezeptor selbst

1. Die Wechselwirkung zwischen Opiat und spezifischem Rezeptor: Es wird vermutet, daß neben den hauptsächlich vertretenen μ-Rezeptoren noch ein anderer Rezeptortyp im Rückenmark vorhanden sei (112). Die μ-Rezeptoren sind beteiligt an der Entstehung von supraspinaler Analgesie, Atemdepression, Euphorie und physischer Abhängigkeit. Die spezifisch aktivierten κ-Rezeptoren vermitteln spinale Analgesie, Miosis und Sedierung; ihr Einfluß auf die Atmungsfunktion ist noch nicht vollständig geklärt. Von Morphin und anderen Opiaten nimmt man an, daß sie ihre wesentliche Wirkung über μ-Rezeptoren und in zweiter Linie auch über κ-Rezeptoren ausüben. Buprenorphin wird als partieller Agonist des μ-Rezeptors betrachtet (51), wobei sich seine antagonistische Wirkung z.B. auch in der Fähigkeit zeigt, bei Opiatabhängigen ein Entziehungssyndrom hervorzurufen (43). Es besitzt eine hohe Rezeptoraffinität und die Dissoziation vom Rezeptor ist sehr langsam (25, 43, 73).

Als Modell für das Verhalten des Buprenorphins kann folgende Vorstellung dienen: Aufgrund seiner Lipophilität überwindet es das Durahindernis leicht und schnell über die lipid- und porenreiche Oberfläche der arachnoidalen Villi. Im Liquorraum angelangt, wird es sogleich durch das lipidhaltige Rückenmark wie von einem Schwamm aufgesogen. Eine kurze Latenzzeit ist also zu erwarten (12,

112). In der oberflächlich lokalisierten Substantia gelatinosa besteht eine hohe Buprenorphinkonzentration und die feste Rezeptorbindung verhindert eine frühzeitige Redistribution, woraus eine lange Wirkungsdauer resultiert (25).

2. Die gegenwärtigen Kenntnisse über die neurophysiologischen Grundlagen der spinalen Opiatanalgesie sind noch unvollständig, lassen sich jedoch wie folgt darstellen:
In tierexperimentellen Untersuchungen wurden Nervenzellen, welche multimodale, periphere Afferenzen erhalten und wahrscheinlich dem spinothalamischen System angehören, durch Reize im schmerzhaften Intensitätsbereich erregt. Die mikroiontophoretische Applikation von Opiaten führte zu einer deutlichen Verkleinerung der exzitatorischen, postsynaptischen Potentiale. Die Aufsummierung der Potentiale nach C-Faseraktivierung (welche auch nach cutanem Hitzereiz erfolgt) wurde dabei besonders stark unterdrückt (115, 55). Die Blockade des "thermally evoked skin-twitch"-Reflexes bei Katzen nach epiduraler Opiatanwendung (103) bestätigt diese selektive Wirkung. Ebenso konnte bei einem orthopädischen Krankengut postoperativ eine segmentale Analgesiegrenze über die Veränderung der Schmerzschwelle für einen kutanen Hitzereiz festgestellt werden, während die Wahrnehmung von Nadelstichen (A-delta-Fasern) unbeeinträchtigt blieb (115).
Bei der Umschaltung eines Schmerzimpulses auf das zweite Neuron im Hinterhorn dient die Substanz P, ein Peptid, als Transmittersubstanz. Prä- und postsynaptisch befinden sich Opiatrezeptoren, an denen Enkephaline aus Interneuronen der Substantia gelatinosa gebunden werden. Die Spontanaktivität dieser enkephalinergen Interneurone, welche unter dem modulatorischen Einfluß deszendierender, neuronaler Systeme (noradrenerg und serotoninerg) steht, wirkt inhibitorisch auf die Substanz P und damit

auch auf die Weitervermittlung des Schmerzimpulses (34, 17, 4, 46, 115, 106).
Eine geringe zusätzliche lokalanästhetikumsähnliche Wirkung üben möglicherweise die in manchen Opiataufbereitungen enthaltenen Konservierungsstoffe (66) oder die zur Verdünnung verwendete Natriumchloridlösung aus (104).

C. Die individuelle Schmerzempfindlichkeit

1. Das Maß der Schmerzempfindung kann sehr verschieden sein:
In einer Studie benötigten Patienten nach Oberbauchoperationen eine doppelt so hohe epidurale Morphindosis wie nach Unterbauchoperationen (84). Dies war auch der Fall bei akuten postoperativen Schmerzen im Vergleich zu chronischen Schmerzzuständen (10, 22, 72). Außerdem beobachtete Gjessing einen höheren ergänzenden Analgetikumsbedarf bei Patienten mit eher viszeralen Schmerzen (transurethrale Prostataresektion, gynäkologische Operationen) als bei Patienten mit mehr somatischen Schmerzen (Hüftoperationen) (35).

2. Der besonders unangenehme, diffuse, quälend-brennende Schmerzcharakter nach transperitonealen Eingriffen scheint durch die zahlreichen Läsionen schmerzleitender C-Fasern bedingt zu sein. Diese werden vor allem bei der Präparation paraaortaler Tumormassen während ihres Verlaufs innerhalb der Grenzstrangnerven geschädigt (90).

3. Alter: In einer Untersuchung, in die fast 1000 Patienten einbezogen waren, war der postoperative Analgetikabedarf bei den über 50-Jährigen geringer als bei jüngeren Patienten (79). Dies konnte bei der epiduralen Anwendung verschiedener Opiate nicht bestätigt werden (10).

4. Geschlecht: Einerseits wird berichtet, daß Frauen innerhalb der ersten 18 Stunden nach der Operation häufiger ergänzende Analgetika zur kontinuierlichen Epiduralanalgesie benötigten (35). In anderen Studien dagegen war der postoperative Analgetikaverbrauch bei Männern höher (73, 108) oder aber es bestand kein geschlechtsspezifischer Unterschied (79).

5. Placebo-Effekt: 20 Minuten nach epiduraler Gabe entsprach der Linderungsgrad von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung genau dem, der durch 2 bzw. 5 mg Morphin erzielt wurde (72). Ähnliches schildert auch Holland über die Wirkung von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und 3 mg Morphin 30 Minuten nach epiduraler Injektion (47).
   Da die durch Placebogabe erzielte Analgesie mittels Naloxon antagonisierbar war, wurde vermutet, daß Morphin und Placebo ihre Wirkung über dasselbe intrinsische Analgesiesystem entfalten (65). Tamson und Mitarbeiter stellten eine signifikante, umgekehrte Relation fest zwischen dem präoperativen Liquorgehalt an Endorphinen der Fraktion I (gemessen in pmol/ml Metenkephalin-Äquivalente) und den postoperativen Pethidinplasmaspiegeln, wobei den Patienten erlaubt war, die zur Schmerzunterdrückung notwendige Menge selbst zu regeln. Eine mögliche additive Wirkung von exogen zugeführten Opiaten und endogenen opiatähnlichen Peptiden auf postoperative Schmerzzustände wurde daraus gefolgert (97).

In der vorliegenden Studie belief sich die durchschnittliche Wirkungsdauer (n=18) auf 11 Std. 22 Min; zwei weitere Patienten benötigten außer der einmaligen periduralen Buprenorphingabe keine anderen Analgetika mehr während der postoperativen Phase. Zwar hielt die Wirkung bei 40% aller Patienten mehr als 12 Stunden an, aber die lange Dauer, die De Castro angab (83% aller Patienten länger als oder gleich 12 Stunden), wurde damit nicht erreicht (25). Eine um nur 2 1/4 Stunden kürzere Wirkungsdauer erzielte Zenz mit der Hälfte der Dosis. Im Vergleich zu 5 mg Morphin (ca. 9 1/2

Stunden) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (113). Bei entsprechenden postoperativen Schmerzzuständen lag die Wirkungsdauer einer Morphineinzeldosis von 2 (bzw. 4, bzw. 6) mg in einem ähnlichen Bereich (zwischen 10 und 15 Stunden) (54, 101, 84). Im Gegensatz dazu steht eine andere, im Doppelblindverfahren hergestellte Untersuchung: Nach epiduraler Applikation von 10 mg Morphin mußte bereits innerhalb der nächsten 3 Stunden 60% der Patienten erneut ein Analgetikum verabreicht werden (16). Bei systemischer Gabe jedoch zeigte sich hinsichtlich der Wirkungsdauer eine überaus deutliche Überlegenheit des Buprenorphins gegenüber dem Morphin (99, 30, 29).

Eine Linderung war bereits während der ersten 5 Minuten spürbar, nach 15 Minuten hatte der Schmerz bei 93% der Patienten um eine Skaleneinheit abgenommen (Abb. 2). Bei Anwendung der halben Dosis konnte dies auch beobachtet werden (113), während die Angaben über Morphin zwischen 2 und 15 Minuten schwanken (67, 84, 113).

Obgleich die Schmerzintensität im Verlauf der nächsten 30 Minuten relativ steil abfiel, wurde doch die maximale Wirkung erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Eine ähnliche Verzögerung (3 Stunden im Vergleich zu Morphin mit 1 Stunde) wird von der intramuskulären Applikation (0.3 mg) berichtet (83). Möglicherweise trägt hierzu die ausgeprägt lipophile Eigenschaft des Buprenorphins bei, indem ein beträchtlicher Anteil der Dosis im epiduralen Fett gebunden und nur sehr verzögert wieder freigesetzt wird, also erst nach und nach die Opiatrezeptoren erreichen kann (103).

Die mittlere Differenz zwischen maximaler und minimaler Schmerzeinschätzung betrug 5.5 Skaleneinheiten (Abb. 2). Insgesamt (n=20) war der durchschnittliche Ausgangsschmerz um 78% gemildert. Die subjektive Linderung ist mit derjenigen nach epiduraler Verabreichung von 4 bzw. 5 mg Morphin vergleichbar (54, 113). In Ruhestellung empfanden die Patienten keine Schmerzen und waren auch in der Lage, sich selbständig und wesentlich unbehinderter von einer Seite

zur anderen zu drehen. Das Husten und Pressen dagegen war mit einem Restschmerz verbunden. Die Verminderung diffuser Bauchschmerzen (Tiefenschmerz) bei unbeeinflußter Wahrnehmung spitzer Schmerzen kennzeichnet den Begriff der dissoziierten Analgesie, wie er auch in der vorliegenden Studie aufgefaßt wurde (100, 114, 115). Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen von Bromage. Er konnte mittels Eisanwendung und Nadelstichen (!) eine segmental begrenzte Hypalgesiezone feststellen (13, 14).

Das Intervall zwischen Narkoseende und beginnenden Schmerzen unterschied sich bei den Patienten, deren Operationen unter kombinierter Neurolept-Periduralanästhesie stattgefunden hatten, nur um 1/2 Stunde von dem schmerzfreien Intervall der Patienten, welche unter kombinierter Inhalationsnarkose operiert worden waren. Da die maximale Wirkung des Buprenorphins bei den beiden Gruppen keinen Unterschied zeigte, muß der kürzeren Wirkungsdauer nach kombinierter Neurolept-Periduralanästhesie nicht unbedingt eine wesentliche Bedeutung zukommen. Die analgetische Wirksamkeit des Buprenorphins dürfte also lediglich in einem geringen Maß durch die jeweilige Narkoseart beeinflußt worden sein (44, 96).

Unter der Vorstellung, daß durch eine größere Verdünnung auf längeren Diffusionsstrecken eine niedrigere Buprenorphinkonzentration an den zuständigen Opiatrezeptoren entstünde, wäre bei den Patienten der Gruppe III (große Diffusionsstrecke) eine kürzere Wirkungsdauer sowie eine später einsetzende und geringere Linderung zu erwarten gewesen. Die Unterschiede zwischen Gruppe I (kleine Diffusionsstrecke) und Gruppe III waren jedoch nur geringfügig bzw. verhielten sich sogar gegensinnig.

Das hier beschriebene Modell läßt jedoch neben der stets subjektiven Linderungseinschätzung auch unbeachtet, daß die tatsächliche Segmenthöhe des Injektionsortes im Epiduralraum nur mittels der exakten Lokalisation der Katheter-

spitze definierbar ist. Wie weit die Variationsbreite in der Plazierung der Katheterspitze in praxi ist, belegen sehr anschaulich die röntgenologischen Befunde von Matouskova (71).

Für das Modell sprechen allerdings anderweitige Untersuchungsergebnisse: Bei Oberbauchoperationen (Hautschnitt im Dermatombereich Th 6-11) wurden die epiduralen Morphininjektionen über thorakale Katheter signifikant wirksamer eingeschätzt als die Injektionen gleicher Dosis über lumbale Katheter (2). Im Rahmen von Eingriffen an der Wirbelsäule (Nucleus-pulposus-Prolaps) legte der Operateur kurz vor dem Wundverschluß ein morphingetränktes Fibrinschwämmchen (Opiatplombe) unter Sicht in den epiduralen Wurzelbereich ein. Die damit erzielte vollständige (!) Schmerzfreiheit hielt postoperativ 16-24 Stunden an (37).

II. GIBT ES ANHAND VON ARTERIELLEN BLUTGASANALYSEN HINWEISE FÜR EINE ATEMDEPRESSIVE WIRKUNG?

Für ein epidural injiziertes Opiat gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten, zum Atemzentrum zu gelangen:

1. systemisch über die Resorption in den epiduralen Venenplexus und
2. mittels Transport innerhalb des Liquor cerebrospinalis (12, 112).

Man unterscheidet zwischen einer früh (kurze Zeit nach Injektion) (40) und einer spät einsetzenden (6-14 Stunden nach Injektion) (6, 66, 86, 109) Atemdepression. Die frühe Atemdepression scheint eher durch eine vaskuläre Aufnahme bedingt zu sein (12, 103). Die späte Atemdepression dagegen kann ihre Ursache haben in einem langsamen Opiattransport mit dem Liquorstrom nach cranial (12, 112), wo vermutlich der Plexus chorioideus an der Elimination des Opiats aus dem Subarachnoidalraum beteiligt ist (95, 36). Daß in den

Subarachnoidalraum eingebrachte Substanzen verhältnismäßig schnell die Distanz zwischen lumbalem Liquorraum und basalen Zisternen zurücklegen, zeigen computertomographische Untersuchungen von Drayer (32). Bei Kopftieflage des Patienten (kurzfristig - 60°, später - 15°) war das wasserlösliche, leicht hyperbare Metrizamid, ein Kontrastmittel geringer Osmolalität, bereits nach 12 Minuten in den basalen Zisternen nachweisbar. Die Patienten der vorliegenden Studie befanden sich während ihres Intensivstationsaufenthalts in Rücken- oder Seitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper.

Von lipophileren Opiaten, wie Fentanyl und Pethidin, nimmt Gustafsson an, daß sie mehr zur schnellen, vaskulären Aufnahme neigen und daher für die frühe Atemdepression verantwortlich seien (39). Andererseits aber durchqueren gerade solche Opiate besonders schnell die Dura, mischen sich nur wenig mit der Liquorflüssigkeit und dringen gut ins Rückenmark ein (112). Hydrophilere Opiate, wie Morphin, überwinden die Dura nur allmählich, werden schlechter vom Rückenmark aufgenommen und verweilen deshalb länger im Liquorraum. Dadurch können sie leichter mit dem Liquor zum Hirn gelangen und schließlich in Höhe des Atemzentrums nach und nach die für eine späte atemdepressive Wirkung ausreichende Konzentration erreichen (77, 12, 39, 112). Im Falle des sehr lipophilen Buprenorphins ist eher eine frühe Atemdepression vorstellbar. Diese wäre allerdings auch durch hochdosierte, intravenöse Naloxongaben nicht sicher antagonisierbar. Nur Doxapram würde indirekt eine vorübergehende Atemstimulierung über Chemorezeptoren der Carotiden bewirken (78, 43).

Während des Zeitraums von zwei Stunden änderten sich die Blutgasparameter nur äußerst geringfügig, aber dennoch in Richtung steigender Pco_2-Werte. Keine der gefundenen Veränderungen war therapiebedürftig. Die Tatsache, daß unter den acht Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion sich zwei respiratorische Azidosen fanden, gibt

Anlaß zu Bedenken. Allerdings ist die Bewertung der Blutgasanalysen dadurch eingeschränkt, daß sich die Effekte von schlaf- bzw. sedierungsbedingter Hypoventilation (50), vermehrter schmerzreaktiver Totraumventilation (53), Postaggressionsstoffwechsel und opiatinduzierter Atemdepression gegenseitig überlagern.

Soweit dies aus den nicht näher erläuterten Mitteilungen über Nebenwirkungen des Buprenorphins von Zenz (113) und De Castro (25) hervorgeht, wurden von diesen Autoren keine Atemdepressionen nach epiduraler Anwendung beobachtet.

Die Blutgasparameter der Patienten mit thorakalem und lumbalem Periduralkatheter wurden einander gegenübergestellt in der Annahme, sie könnten sich aufgrund des kleineren bzw. größeren Abstandes zur Medulla oblongata in unterschiedlichem Maße ändern. Auch berichtet Gustafsson im Rahmen einer umfangreichen, landesweiten, schwedischen Retrospektivuntersuchung von vier Patienten, die nach epiduralen Morphingaben eine Atemdepression entwickelten, alle über 70 Jahre alt waren und thorakale Katheter besaßen (40). Tatsächlich wiesen die Patienten mit thorakalem Periduralkatheter und präoperativ unauffälliger Lungenfunktion nach zwei Stunden einen höheren Anstieg der mittleren PCO_2-Werte und einen größeren Abfall der mittleren pH-Werte auf. Weil dies auf die Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion jedoch nicht zutraf, wäre der indirekte Schluß möglich, daß sich das lipophile Buprenorphin nur sehr geringfügig im Liquorraum ausbreitet.

III. WIRD DER POSTAGGRESSIONSSTOFFWECHSEL DURCH DIE PERIDURALE BUPRENORPHINGABE BEEINFLUSST?

Die pathophysiologischen Mechanismen des Postaggressionsstoffwechsels:

Auf eine vermehrte Freisetzung von CRF aus der Eminentia medialis des Hypothalamus reagiert der Hypophysenvorderlappen mit einer Zunahme der ACTH-Sekretion. Dies führt zu einer gesteigerten Cortisolausschüttung der Nebennierenrinde. Gleichzeitig sind auch die STH- und Prolactinspiegel erhöht (62).

Darüberhinaus führt die sympathikoadrenale Reaktion zu einer vermehrten Katecholaminfreisetzung. Ihre vasokonstriktorische Wirkung hat besonders in den frischoperierten Geweben eine Minderdurchblutung zu Folge. Es entsteht eine Hypoxämie mit Anhäufung saurer Stoffwechselmetaboliten (44).

ACTH, Cortisol, STH und Katecholamine wirken lipolytisch, d.h. die Konzentration der FFS im Blut nimmt ebenso wie die der Ketosäuren zu. Ketosäuren und saure Stoffwechselmetaboliten anderer Genese (s.o.) sind die Ursache für die Entstehung einer metabolischen Azidose.

Cortisol, STH, Katecholamine, Glucagon und Prolactin besitzen insulinantagonistische Eigenschaften. Die periphere Glucoseverwertungsstörung zeigt sich in Form einer labilen Glucosetoleranz, Hyperglycämie mit Glucosurie, verstärkter Glycogenolyse sowie Gluconeogenese (deren Substrat besteht nach Verbrauch körpereigener Glucosevorräte aus glucoplastischen Aminosäuren. Hieraus erklärt sich die proteolytisch bedingte, negative Stickstoffbilanz.). Sie wird außerdem verstärkt durch die inhibitorische Wirkung der FFS auf die Insulinaktivität (7).

Moore, Mc Quay und Bullingham kommen in ihren Untersuchungen zu dem Schluß, Buprenorphin als partieller Agonist könne bei der Behandlung der postoperativen Streßreaktion von Nutzen sein (76): Sie verabreichten 0.3 mg Buprenorphin intravenös als Einleitungsbestandteil der Inhalationsnarkose.

Postoperativ (3 Stunden nach der ersten Gabe, bei ansprechbarem Patient) wurden erneut 0.3 mg gegeben, und zwar intravenös bzw. intramuskulär (73) oder sublingual (75). Die Plasmaglucosekonzentrationen fielen 3 Stunden nach intramuskulärer Gabe signifikant ab. 2 Stunden nach der sublingualen Gabe sanken sie auf Normalwerte ab und blieben auf diesem Niveau 5 Stunden lang. Dagegen blieb der Glucosespiegel nach einer zweiten intravenösen Gabe konstant. Die Plasmacortisol- und Prolactinkonzentrationen fielen nach einer sublingualen Gabe ab. Dies traf jedoch nicht zu bei einer zweiten intravenösen oder intramuskulären Gabe.

In der vorliegenden Studie war die Streuung der Einzelwerte erheblich. Die mittleren FFS- und Glc-Werte zeigten nach 4 Stunden eine fallende Tendenz (Abb. 5). Hierzu bildet der ansteigende Verlauf der durchschnittlichen FGLYC-Werte einen Gegensatz. Da der FGLYC-Spiegel sich physiologischerweise analog zur FFS-Konzentration verhält und das FGLYC wegen seiner längeren Halbwertszeit einen konstanteren Parameter des Triglyceridstoffwechsels darstellt (62, 20), kann dem genannten Ergebnis keine Bedeutung beigemessen werden. Legt man die in Tab. 8 A aufgeführte Patientenzahl (n=14) zugrunde, so wiesen nach 4 Stunden lediglich sechs Patienten eine Abnahme mindestens eines Parameters mit Konstanz der übrigen bestimmten Streßparameter auf, welche man im Sinne einer verminderten, postoperativen Streßreaktion interpretieren könnte.

Ein nicht ganz einheitliches Bild ergab sich bei Untersuchungen anderer Autoren über epidural angewandtes Morphin: 30 Minuten vor dem Hautschnitt und kurz vor dem Wundverschluß wurden jeweils 4 mg Morphin epidural verabfolgt. Intraoperativ stiegen die Cortisol- und Glucosespiegel trotzdem an, postoperativ fielen sie jedoch während der folgenden 9 Stunden ab (18). In einer ähnlichen Studie wurde die postoperative, metabolische Reaktion während des gesamten 24-stündigen Beobachtungszeitraumes überhaupt nicht durch epidurale Morphininjektionen beeinflußt (54). Die Autoren folgern daraus, daß jene Schmerzbahnen, denen Opiatrezeptoren angehören, nicht oder nur teilweise an der Weiterlei-

tung neurogener Stimuli aus dem Operationsgebiet beteiligt sind (18, 54).

Im Gegensatz dazu verhindert die Epiduralanalgesie unter Verwendung eines Lokalanästhetikums den intra- und postoperativen Anstieg katabol wirkender Hormone, wenn sich ihre Analgesiegrenzen zwischen Th 4 und S 5 befinden (59, 60). Nach dem Hautschnitt zeigte die Kontrollgruppe, welche eine Allgemeinnarkose erhalten hatte, über 24 Stunden hinweg eine deutliche Substratmobilisation. Bei der Gruppe mit Epiduralanalgesie dagegen verhielten sich die Glucose-, Lactat- und 3-Hydroxybutyratkonzentrationen konstant; die Spiegel der freien Fettsäuren und des Glycerins waren gleichfalls signifikant erniedrigt (58). Auch innerhalb der ersten postoperativen Woche blieben die Glucose- und Cortisolwerte auf ihrem präoperativen Niveau (87). Um diesen günstigen Effekt zu erreichen und über einen längeren Zeitraum zu halten, muß die Periduralanästhesie schon vor dem eigentlichen Trauma (Hautschnitt etc.) wirksam sein und lückenlos mit Lokalanästhetika fortgesetzt werden (74). Anhand der in der vorliegenden Studie geprüften Streßparameter war ein solcher Effekt auch deshalb nicht zu erwarten, weil der für die Schmerzlinderungsprüfung notwendige Ausgangsschmerz zu einer zusätzlichen Vermehrung der anfänglich - durch das Anästhesieverfahren - gedämpften Streßreaktion beitrug.

IV. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN VON NEBENWIRKUNGEN

Laut Bromage steht das zeitliche Auftreten von Nebenwirkungen in keinem direkten Verhältnis zur Morphinplasmakonzentration (14). Eine maximale Schmerzlinderung trat gleichzeitig mit den höchsten Pethidinkonzentrationen im Liquor auf, wobei sich der Plasmaspiegel noch unterhalb des analgetisch wirksamen Niveaus befand. Parallel zu dem Erreichen des analgetisch wirksamen Plasmaspiegels setzte dann auch eine Sedierung ein (21).

Betrachtet man die während dieser Studie gemachten klinischen Beobachtungen als mögliche Nebenwirkungen des Buprenorphins, so zeigte sich

-- Übelkeit bei 25% der Patienten
-- Übelkeit mit Erbrechen bzw. Flüssigkeit aus Magensonde bei 20% der Patienten und
-- eine Sedierung bei jedem Patient.

Keiner der Patienten klagte über Pruritus, von dessen Auftreten nach recht unterschiedlich hohen epiduralen Morphindosen häufig berichtet wird (16, 19, 42, 45, 84, 101).

Abgesehen von einer Ausnahme waren die postoperativen Kreislaufverhältnisse aller Patienten stabil. Ein Blutdruckabfall konnte nicht beobachtet werden.

Ravjower stellte nach einer intramuskulären Buprenorphinverabreichung in 40% der Fälle Erbrechen fest im Vergleich zu 30% nach Nicomorphingabe (83). Dodson beschreibt nach intravenöser Buprenorphininjektion bei 19% der Patienten Erbrechen im Vergleich zu 8% nach Morphinapplikation (29). Nach epiduraler Buprenorphingabe trat Erbrechen sehr selten oder gar nicht auf (25, 113). Gegenüber der systemischen Opiattherapie war das Erbrechen nach epiduraler Morphinanwendung sehr viel seltener vorhanden (85, 86).

Die Angaben über das Auftreten von Schläfrigkeit nach systemischer Buprenorphinapplikation schwanken zwischen 40 und 75%, für Nicomorphin und Morphin ergeben sich vergleichbare Befunde (83, 56, 29). Zenz gibt bei 38% der Patienten, welche epidurales Buprenorphin erhalten hatten, einen zunehmenden Sedierungsgrad an (113). Auch De Castro berichtet von dem Auftreten einer vorübergehenden Sedierung bei 40% seiner Patienten sowie von einer vorübergehenden Schläfrigkeit bei 7% (25).

Soweit die Patienten nicht bereits katheterisiert waren, zeigte sich nach epiduraler Opiatanwendung in 10 bis 16% der Fälle ein Harnverhalt (40, 84, 86).

Damit können die Hoffnungen auf die günstigen Eigenschaften des Buprenorphins im Vergleich zu anderen Opiatderivaten weder bestätigt, noch entkräftet werden. Die exaktere Einschätzung im Rahmen der periduralen Opiatanalgesie bleibt intensiveren, über längere Zeit angelegten und randomisierten Studien vorbehalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung sollte die Brauchbarkeit periduraler Buprenorphin-Gaben zur postoperativen Analgesie nach großen Operationen beurteilen.

Es beteiligten sich 20 Patienten, bei denen ausgedehnte Operationen vornehmlich unter kombinierter Katheterperiduralanästhesie durchgeführt wurden. Bezüglich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Vor- und Grunderkrankung war die Gruppe heterogen zusammengesetzt.

Beim Eintreffen auf der Intensivstation beurteilten die Patienten ihre Schmerzen auf einer Analogskala modifiziert nach Scott (Schmerzmaximum = 10, Schmerzfreiheit = 0). Nach dem Überschreiten des Wertes 5 wurden 0.3 mg Buprenorphin peridural injiziert (verdünnt mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung bei thorakaler Katheterlage, mit 20 ml bei lumbaler Katheterlage).

Die mittlere Wirkungsdauer betrug bei 18 Patienten ca. 11 Stunden; zwei weitere Patienten waren schmerzfrei während der gesamten postoperativen Phase. Sechs bis sieben Minuten nach der Injektion waren im Mittel 41% der Maximalwirkung erreicht. Am Wirkungshöhepunkt nach ein bis zwei Stunden war der Ausgangsschmerz um durchschnittlich 78% gelindert. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Diffusionsstrecke (vom Injektionsort zu den Rückenmarkssegmenten, welche Afferenzen aus dem Operationsgebiet erhalten) und Analgesiedauer des Buprenorphins festgestellt werden.

Die zunehmende Schmerzlinderung zeigte während des 4-stündigen Beobachtungszeitraums keine einheitliche Wirkung auf den Postaggressionsstoffwechsel. Die Konzentrationswerte der freien Fettsäuren, des freien Glycerins und der Glucose im Serum unterlagen einer erheblichen Streuung.

25% der Patienten klagten über Übelkeit, 20% der Patienten mußten erbrechen. Alle Patienten wirkten schläfrig, reagierten aber auf Ansprache prompt.

Die geringfügigen Veränderungen der Blutgasparameter entsprachen nicht den unterschiedlichen Wegstrecken zwischen Injektionsort (thorakale und lumbale Periduralkatheter) und Atmungszentrum in der Medulla oblongata. Innerhalb von zwei Stunden nach der Injektion stieg der PCO_2-Wert bei acht Patienten mit präoperativ pathologischer Lungenfunktion um 2.23 mmHg an. Zwei dieser Patienten entwickelten eine respiratorische Azidose, während die Werte der Patienten mit präoperativ unauffälliger Lungenfunktion im Normbereich lagen. Eine frühzeitig auftretende Atemdepression ist vor allem bei Patienten mit vorbestehender pulmonaler Funktionseinschränkung nicht auszuschließen.

Die Ergebnisse zeigen weder Vorzüge noch Nachteile der periduralen Buprenorphin-Gabe im Vergleich zu anderen Opiaten.

LITERATUR

1) Allison S P, Tomlin P J, Chamberlain M J:
Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.
In: Br J Anaesth. 41 (1969), 588-593.

2) Asari H, Inoue K, Shibata T, Soga T:
Segmental effect of morphine injected into the epidural space in man.
In: Anesthesiology. 54 (1981), 75-77.

3) Bahar M, Olshwang D, Magora F, Davidsen J T:
Epidural morphine in treatment of pain.
In: Lancet. 1 (1979), 527-529.

4) Basbaum A I, Fields H L:
Endogenous pain control mechanisms: Review and Hypothesis.
In: Ann Neurol 4 (1978), 451-462.

5) Berger H G, Kraas E, Bittner R, Lohmann F W:
Plasmacatecholamine, Insulin und Glucose in der postoperativen Phase.
In: Chirurg 52 (1981), 225-230.

6) Boas R A:
Hazards of epidural morphine.
In: Anaesth Intensive Care. 8 (1980), 377-378.

7) Bock E:
Postaggressionsstoffwechsel in der operativen und konservativen Intensivbehandlung.
In: Anästh Intensivmed. 23 (1982), 219-226.

8) Börner U, Müller H, Stoyanov M, Hempelmann G:
Epidurale Opiatanalgesie. Gewebe- und Liquorverträglichkeit der Opiate.
In: Anaesthesist. 29 (1980), 570-571.

9) Bromage P R:
Mechanism of action of extradural analgesia.
In: Br J Anaesth. 47 (1975), 199-211.

10) Bromage P R, Camporesi E, Chestnut D:
Epidural narcotics for postoperative analgesia.
In: Anesth Analg (Cleve). 59 (1980), 473-480.

11) Bromage P R, Camporesi E, Chestnut D:
Epidural narcotics.
In: Anesth Analg (Cleve). 60)1981), 123-124.

12) Bromage P R:
The price of intraspinal narcotic analgesia: Basic constraints.
In: Anesth Analg (Cleve). 60 (1981), 461-463.

13) Bromage P R, Camporesi E, Durant P A C, Nielsen C H:
Rostral spread of epidural morphine.
In: Anesthesiology. 55 (1981), A 149.

14) Bromage P R, Camporesi E, Durant P A C, Nielsen C H:
Nonrespiratory side effects of epidural morphine.
In: Anesth Analg (Cleve). 61 (1982), 490-495.

15) Chambers W A, Edstrom H H, Scott D B:
Effect of baricity on spinal anaesthesia with bupivacaine.
In: Br J Anaesth. 53 (1981), 279-282.

16) Chambers W A, Sinclair C J, Scott D B:
Extradural morphine for pain after surgery.
In: Br J Anaesth. 53 (1981), 921-925.

17) Chan-Palay V, Jonsson G, Palay S L:
Serotonin and substance P coexist in neurons of the rat's central nervous system.
In: Proc Natl Acad Sci USA. 75 (1978), 1582-1586.

18) Christensen P, Brandt M R, Rem J, Kehlet H:
Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery.
In: Br J Anaesth. 54 (1982), 23-27.

19) Collier C B:
Epidural morphine.
In: Anaesthesia. 36 (1981), 67.

20) Cooper G M, Holdcroft A, Hall G M, Alaghband-Zadeh J:
Epidural analgesia and the metabolic response to surgery.
In: Can Anaesth Soc J. 26 (1979), 381-385.

21) Cousins M J, Mather L E, Glynn C J, Wilson P R, Graham J R:
Selective spinal analgesia.
In: Lancet. 1 (1979), 1141-1142.

22) Cousins M J, Glynn C J, Wilson P R, Mather L E, Graham J R:
Epidural morphine.
In: Anaesth Intensive Care. 8 (1980), 217-218.

23) Cunningham F O, Egan J M, Inahara T:
Continuous epidural anesthesia in abdominal vascular surgery. A review of 100 consecutive cases.
In: Am J Surg. 139 (1980), 624-627.

24) D'a Stanton-Hicks M:
Clinical uses of epidural anesthesia.
In: Int Anesthesiol Clin. 16 (1978), 91-133.

25) De Castro J, Lecron L:
Peridurale Opiat-Analgesie - verschiedene Opiate - Komplikationen und Nebenwirkungen.
In: Peridurale Opiat-Analgesie. Hrsg. von M Zenz. Stuttgart, New York: Gustav Fischer 1981, 103-128.

26) De Castro J, Hörig Ch:
Die Pharmakokinetik von Fentanyl und deren Konsequenzen für die Atemdepression und Remorphinisierung bei der analgetischen Anästhesie.
In: Anästhesiologie und Intensivmedizin. 22 (1981), 190-198.

27) Dirksen R, Nijhuis G M M:
Epidural opiate and perioperative analgesia.
In: Acta Anaesthesiol Scand. 24 (1980), 367-374.

28) Dittmann M, Steenblock U, Gerber H:
Thorakale Epiduralanalgesie (TEA) zur postoperativen Schmerzbehandlung.
In: Ther Umsch. Bern. 37 (1980), 797-800.

29) Dodsen M E, Hussain A, Matheson H:
A study comparing intravenous buprenorphine, morphine and pentazocine in postoperative pain relief.
In: Pain - new perspectives in measurement and management. Hrsg. von A W Harcus, R B Smith und B A Whittle. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1977, 181-186.

30) Downing J W, Leary W P, White E S:
Buprenorphine: A new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine.
In: Br J Anaesth. 49 (1977), 251-255.

31) Downing J W, Goodwin N M, Hicks J:
The respiratory depressive effects of intravenous buprenorphine in patients in an intensive care unit.
In: S Afr Med J. 55 (1979), 1023-1027.

32) Drayer B P, Rosenbaum A E:
Studies on the third circulation. Amipaque CT cisternography and ventriculography.
In: J Neurosurg. 48 (1978), 946-956.

33) Englesson S:
Lumbale Periduralanästhesie.
In: Atlas der Lokalanästhesie. Hrsg. von E Eriksson. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1980, 125-132.

34) Enquist A:
Grundlagen der periduralen Opiat-Analgesie und klinische Erfahrungen.
In: Peridurale Opiat-Analgesie. Hrsg. von M Zenz. Stuttgart, New York: Gustav Fischer 1981, 1-17.

35) Gjessing J, Tomlin P J:
Patterns of postoperative pain. A study of the use of continuous epidural analgesia in the postoperative period.
In: Anaesthesia. 34 (1979), 624-632.

36) Glynn C J, Mather L E, Cousins M J, Wilson P R, Graham J R:
Spinal narcotics and respiratory depression.
In: Lancet. 2 (1979), 356-357.

37) Grabow L, Kremer G, Stannigel H, Wesierski P:
Schmerzbehandlung durch intraoperative epidurale Opiatapplikation bei Eingriffen an der Wirbelsäule.
In: Anästh Intensivther Notfallmed. 17 (1982), 96-97.

38) Griffiths D P G:
Postoperative pain prevention by continuous epidural infusion.
In: Anaesthesia. 36 (1981), 214-216.

39) Gustafsson L L, Feychting B, Klingstedt C:
Late respiratory depression after concomitant use of morphine epidurally and parenterally.
In: Lancet. 1 (1981), 892-893.

40) Gustafsson L L, Schildt B, Jacobsen K:
Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden.
In: Br J Anaesth. 54 (1982), 479-486.

41) Gustafsson L L, Garle M, Johannisson J, Rane A, Stenport J, Walson P:
Regional epidural analgesia: Kinetics of pethidine.
In: Acta Anaesthesiol Scand. Suppl. 74 (1982), 165-168.

42) Hales P:
Pruritus after epidural morphine.
In: Lancet. 2 (1980), 204.

43) Heel R C, Brogden R N, Speight T M, Avery G S:
Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency.
In: Drugs. 17 (1979), 81-110.

44) Henschel W F:
Zur Problematik einer optimalen postoperativen Schmerzbekämpfung.

In: Postoperative Schmerzbekämpfung - Bericht über das V. internationale Bremer NLA-Symposium vom 21.-23. Mai 1971 Teil I. Hrsg. von W F Henschel. Stuttgart, New York: F K Schattauer 1972, 5-17.

45) Hirlekar G:
Is itching after caudal epidural morphine dose related?
In: Anaesthesia. 36 (1981), 68.

46) Hökfelt T, Terenius L, Kuypers H G J M, Dann O:
Evidence for enkephalin immunoreactive neurons in the medulla oblongata projecting to the spinal cord.
In: Neuroscience Letters. 14 (1979), 55-60.

47) Holland A J C, Srikantha S K, Tracey J A:
Epidural morphine and post-operative pain relief.
In: Can Anaesth Soc J. 28 (1981), 453-458.

48) Hughes J, Smith T W, Kosterlitz H W, Fothergill L, Morgan B, Morris H:
Identifikation of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.
In: Nature. 258 (1975), 577-579.

49) Husemeyer R P, White D C:
Epidural injection pressures.
In: Anesthesiology. 50 (1979), 476-478.

50) Inthorn D, Walter P, Büchels H:
Veränderungen der Blutgase im Schlaf-Wachrhythmus bei frischoperierten Patienten.
In: Anaesthesist. 31 (1982), 174-176.

51) Jaffe H J, Martin W R:
Opioid Analgesics and Antagonists.
In: The pharmacological basis of therapeutics. Hrsg. von A Goodman Gilman, L S Goodman und A Gilman. 6. edition. New York: Macmillan 1980, 494-534.

52) Jasinski D R, Pevnick J S, Griffith J D:
Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine.
In: Arch Gen Psychiatry. 35 (1978), 501-516.

53) Jennett Sh:
Respiratory effects of strong analgesic agents.
In: Pain - new perspectives in measurement and management. Hrsg. von A W Harcus, R B Smith und B A Whittle. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1977, 34-40.

54) Jörgensen B C, Andersen H B, Enquist A:
Influence of epidural morphine on postoperative pain, endocrine-metabolic, and renal responses to surgery. A controlled study.
In: Acta Anaesthesiol Scand. 26 (1982), 63-68.

55) Jurna I, Heinz G:
Differential effects of morphine and opioid analgesics on A and C fibre-evoked activity in ascending axons of the rat spinal cord.
In: Brain Research. 171 (1979), 573-576.

56) Kay B:
A double blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation.
In: Br J Anaesth. 50 (1978), 605-609.

57) Kehlet H:
The influence of epidural analgesia on the endocrine-metabolic response to surgery.
In: Acta Anaesthesiol Scand. Suppl. 70 (1978), 39-42.

58) Kehlet H, Brandt M R, Prange Hansen A, Alberti K G M M:
Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery.
In: Br J Surg. 66 (1979), 543-546.

59) Kehlet H:
Stress free anaesthesia and surgery.
In: Acta Anaesthesiol. Scand. 23 (1979), 503-504.

60) Kehlet H:
The endocrine-metabolic response to postoperative pain.
In: Acta Anaesthesiol Scand. Suppl. 74 (1982), 173-175.

61) Kitahata L M, Collins J G:
Spinal action of narcotic analgesics.
In: Anesthesiology. 54 (1981), 153-163.

62) Klinische Pathophysiologie.
Hrsg. von W Siegenthaler. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1982.

63) Lanz E, Theiss D, Riess W, Sommer U:
Epidural morphine for postoperative analgesia: A double-blind study.
In: Anesth Analg. (Cleve)61 (1982), 236-240.

64) Leslie J, Camporesi E, Urban B, Bromage P R:
Selective epidural analgesia.
In: Lancet. 2 (1979), 151.

65) Levine J D, Gordon N C, Smith R, Fields H L:
Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain.
In: Pain. 10 (1981), 379-389.

66) Liolios A, Andersen F H:
Selective spinal analgesia.
In: Lancet. 2 (1979), 357.

67) Magora F, Olshwang D, Eimerl D, Shorr J, Katzenelson R, Cotev S, Davidson J T:
Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions.
In: Br J Anaesth. 52 (1980), 247-252.

68) Martin W R, Adler Ph D:
Mini Symposium. I. The in vivo differentiation of opiate receptors: Introduction.
In: Life Sci. 28 (1981), 1543-1545.

69) Martin W R:
Mini Symposium. II. Multiple opioid receptors. A little about their history and some implications related to evolution.
In: Life Sci. 28 (1981), 1547-1554.

70) Mathews E:
Epidural morphine.
In: Lancet. 1 (1979), 673.

71) Matouskova A, Hanson B, Rösmark U:
Continuous mini-infusion of bupivacaine into the epidural space during labor. Part I: Radiographic visualization of the epidural catheters.
In: Acta Obstet Gynecol Scand. Suppl. 83 (1979), 15-29.

72) Mc Clure J H, Chambers W A, Moore E, Scott D B:
Epidural morphine for postoperative pain.
In: Lancet. 1 (1980), 975-976.

73) Mc Quay H J, Bullingham R E S, Paterson G M C, Moore R A:
Clinical effects of buprenorphine during and after operation.
In: Br J Anaesth. 52 (1980), 1013-1019.

74) Möller I W, Rem J, Brandt M R, Kehlet H:
Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery.
In: Acta Anaesthesiol Scand. 26 (1982), 56-58.

75) Moore R A, Mc Quay H J, Bullingham R E S:
Reversal of postoperative hyperglycaemia by buprenorphine.
In: Lancet. 2 (1980), 597-598.

76) Moore R A, Smith R F, Mc Quay H J, Bullingham R E S:
Sex and surgical stress.
In: Anaesthesia. 36 (1981), 263-267.

77) Nielsen C H, Camporesi E M, Bromage P R, Bukowski E M, Durant P A C:
CO_2 sensitivity after epidural and i.v. morphine.
In: Anesthesiology. 55 (1981), A 372.

78) Orwin J M:
Buprenorphine - pharmacological aspects in man.
In: Pain - new perspectives in measurement and management. Hrsg. von A W Harcus, R B Smith und B A Whittle. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1977, 141-159.

79) Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson B R J:
The incidence of postoperative pain.
In: Br J Anaesth. 33 (1961), 345-353.

80) Pert C B, Kuhar M J, Snyder S H:
Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain.
In: Proc Natl Acad Sci USA. 73 (1976), 3729-3733.

81) Peters H:
Die parenterale Ernährung in der operativen Medizin.
In: Krankenhausarzt 52 (1979), 697-700.

82) Pflug A E, Halter J B:
Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans.
In: Anesthesiology. 55 (1981), 120-126.

83) Ravjower I, Alon E, Hossli G:
Buprenorphin und Nicomorphin im klinischen Doppelblindversuch zur postoperativen Schmerzbekämpfung.
In: Anästh Intensivther Notfallmed. 16 (1981), 340-342.

84) Rawal N, Sjöstrand U, Dahlström B:
Postoperative pain relief by epidural morphine.
In: Anesth Analg (Cleve). 60 (1981), 726-731.

85) Rawal N, Sjöstrand U H, Dahlström B, Nydahl P, Östelius J:
Epidural morphine for postoperative pain relief: A comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block.
In: Anesth Analg (Cleve). 61 (1982), 93-98.

86) Reiz S, Westberg M:
Side-effects of epidural morphine.
In: Lancet. 2 (1980), 203-204.

87) Rem J, Möller I W, Brandt M R, Kehlet H:
Influence of epidural analgesia on postoperative changes in various serum enzyme patterns and serum bilirubin.
In: Acta Anaesthesiol Scand. 25 (1981), 142-145.

88) Rick W:
Klinische Chemie und Mikroskopie. 5. Aufl. Berlin,Heidelberg,New York: Springer 1977.

89) Rolbin S H, Cole A F D, Hew E M, Virgint S:
Effect of lateral position and volume on the spread of epidural anaesthesia in the parturient.
In: Can Anaesth Soc J. 28 (1981), 431-435.

90) Rupieper N:
Die Langzeit-Epidural-Anästhesie in der operativen Medizin.
In: Anästhesiologie und Intensivmedizin 22 (1981), 209-212.

91) Scott J, Huskisson E C:
Graphic representation of pain.
In: Pain. 2 (1976), 175-184.

92) Shanta T R, Evans J A:
The relationship of epidural anesthesia to neural membranes and arachnoid villi.
In: Anesthesiology. 37 (1972), 543-557.

93) Snyder S H:
Opiate receptors in the brain.
In: N Engl J Med. 296 (1977), 266-271.

94) Sobotta Becher, Atlas der Anatomie des Menschen. Hrsg. von H Ferner und J Staubesand. 17. Aufl. München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1973, Band 3, 73.

95) Stoelting R K:
Opiate receptors and endorphins: Their role in anesthesiology.
In: Anesth Analg. (Cleve) 59 (1980), 874-880.

96) Tammisto T, Tigerstedt I:
Narcotic analgesics in postoperative pain relief in adults.
In: Acta Anaesthesiol Scand. Suppl. 74 (1982), 161-164.

97) Tamsen A, Sakurada T, Wahlström A, Terenius L, Hartvig P:
Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebro-

spinal fluid.
In: Pain. 13 (1982), 171-183.

98) Terenius L, Wahlström A:
Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF.
In: Life Sci. 16 (1975), 1759-1764.

99) Tigerstedt I, Tammisto T:
Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain.
In: Acta Anaesthesiol Scand. 24 (1980), 462-468.

100) Torda T A, Pybus D A:
Clinical experience with epidural morphine.
In: Anaesth Intens Care. 9 (1981), 129-134.

101) Torda T A, Pybus D A:
Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia.
In: Br J Anaesth. 54 (1982), 291-295.

102) Traynor C, Hall G M:
Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implications.
In: Br J Anaesth. 53 (1981), 153-160.

103) Tung A S, Yaksh T L:
The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat: Studies on the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia.
In: Pain. 12 (1982), 343-356.

104) Urban B J, Mc Kain C W:
Local anesthetic effect of intrathecal normal saline.
In: Pain. 5 (1978), 43-52.

105) Van den Berg B, Van den Berg E, Zenz M:
Peridurale Morphin - Analgesie und Sympathikusblockade.
In: Peridurale Opiat-Analgesie. Hrsg. von M Zenz. Stuttgart, New York: Gustav Fischer 1981, 31-46.

106) Wall P D:
Substantia gelatinosa and the control of somatosensory transmission.
In: Int Rehab Med. 1 (1979), 106-110.

107) Wang J K, Nauss L A, Thomas J E:
Pain relief by intrathecally applied morphine in man.
In: Anesthesiology. 50 (1979), 149-151.

108) Watson P J Q, Mc Quay H J, Bullingham R E S, Allen M C, Moore R A:
Single-dose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6 mg i.v. given after operation: Clinical effects and plasma concentrations.
In: Br J Anaesth. 54 (1982), 37-43.

109) Weddel St J, Ritter R R:
Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain.
In: Anesthesiology. 54 (1981), 210-214.

110) Wolfe M J, Nicholas A D G:
Selective epidural analgesia.
In: Lancet. 2 (1979), 150-151.

111) Yaksh T L, Rudy Th A:
Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics.
In: Science. 192 (1976), 1357-1358.

112) Yaksh T L:
Analgesia and the spinal action of opiates.
In: Peridurale Opiatanalgesie. Anaesthesie-Seminar Gießen 14. Februar 1981. Hrsg. von G Hempelmann und H Müller. Melsungen: Bibliomed 1981, 43-53.

113) Zenz M, Piepenbrock S, Hübner B, Glocke M:
Peridurale Analgesie mit Buprenorphin und Morphin bei postoperativen Schmerzen.
In: Anästh Intensivth Notfallmed. 16 (1981), 333-339.

114) Zenz M, Piepenbrock S, Otten B, Otten G, Neuhaus R:
Peridurale Morphin-Analgesie. I. Postoperative Phase.
In: Anaesthesist. 30 (1981), 77-82.

115) Zieglgänsberger W, Gessler M, Rust M, Struppler A:
Neurophysiologische Grundlagen der spinalen Opiatanalgesie.
In: Anaesthesist. 30 (1981), 343-346.

LEBENSLAUF

Am 26. Oktober 1958 wurde ich, Gabriele Keller, als Tochter des Dipl.-Ing. Architekten Gerhard Keller und seiner Ehefrau Tabea Keller, geb. Geisel, in Stuttgart-Degerloch geboren. Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Grundschule in Musberg bei Stuttgart. Die Reifeprüfung legte ich im Sommer 1977 am Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart-Vaihingen ab.

Zum Wintersemester 1977/78 begann ich das Studium der Medizin in Ulm, wo ich im August 1979 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem weiteren Studium von neun klinischen Semestern an der Universität Tübingen beendete ich das Medizinstudium am 9. April 1984 mit der Ärztlichen Prüfung.